



ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2019/20

DOCTORANDO: **VULLO, PAULA AGOSTINA**  
D.N.I./PASAPORTE: \*\*\*\*9561-6

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D420-CIENCIAS DE LA SALUD**  
DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: **BIOLOGÍA DE SISTEMAS**  
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 17/01/20, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **MARÍA ISABEL REAL NAVACERRADA // LUIS MIGUEL CALLOL SANCHEZ**.

Sobre el siguiente tema: **VALORACIÓN DE LA REDUCCIÓN DE LA DOSIS DE PROPOFOL EN RELACIÓN AL TIEMPO DESDE LA ADMINISTRACIÓN DE FENTANILO DURANTE LA INDUCCIÓN ANESTÉSICA**

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL<sup>1</sup> de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): **SOBRESALIENTE**

Alcalá de Henares, 17 de enero de 2020

EL PRESIDENTE

Fdo.: SANTIAGO COCA MENCHERO  
YURRITA

EL SECRETARIO

Fdo.: RODOLFO ALVAREZ-SALA WALTHER

EL VOCAL

Fdo.: LUIS COLLADO

Con fecha 20 de enero de 2020 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- ☒ Conceder la Mención de "Cum Laude"  
☐ No conceder la Mención de "Cum Laude"

FIRMA DEL ALUMNO,

La Secretaria de la Comisión Delegada

Fdo.: VULLO, PAULA AGOSTINA

<sup>1</sup> La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:

## DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_  
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, se  
procede, con fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis en el Servicio de Estudios Oficiales de  
Posgrado, con número de páginas: \_\_\_\_\_.

Alcalá de Henares a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_\_



Pilar de la Vega Gallego  
Fdo. El Funcionario



**Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud**

# **Valoración de la reducción de la dosis de propofol en relación al tiempo desde la administración de fentanilo durante la inducción anestésica**

**Tesis Doctoral presentada por  
Paula Agostina Vullo**

**DIRECTORES:**

**Dra. María Isabel Real Navacerrada**

**Dr. Luis Miguel Callol Sánchez**

**Alcalá de Henares, 2019**



D. Luis Miguel Callol Sánchez, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Emérito de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

Dña. María Isabel Real Navacerrada, Doctora en Medicina y Cirugía, Profesora Asociada del Departamento de Farmacología y Toxicología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, Departamento de Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitario 12 de Octubre.


D. Ricardo Navarro Suay, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Asociado del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá.

CERTIFICAN QUE:


El trabajo titulado: "Valoración de la reducción de la dosis de propofol en relación al tiempo desde la administración de fentanilo durante la inducción anestésica", presentado por Dña. Paula Agustina Vullo, ha sido realizado bajo su dirección y consideran que reúne las condiciones para ser leído y defendido como TESIS DOCTORAL en la Universidad de Alcalá.

Y para que conste a efectos académicos, expedimos el presente informe en


Madrid, a 12 de septiembre de 2019.



D. Luis Miguel Callol Sánchez  
(Director)



Dña. Mª Isabel Real Navacerrada  
(Director)



D. Ricardo Navarro Suay  
(Tutor)





Universidad  
de Alcalá

Dr. D. Pedro de la Villa Polo, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

**INFORMA** que la Tesis Doctoral titulada **VALORACIÓN DE LA REDUCCIÓN DE LA DOSIS DE PROPOFOL EN RELACIÓN AL TIEMPO DESDE LA ADMINISTRACIÓN DE FENTANILO DURANTE LA INDUCCIÓN ANESTÉSICA**, presentada por Dña. **PAULA AGOSTINA VULLO**, bajo la dirección de la Dra. Dña. María Isabel Real Navacerrada y del Dr. D. Luis Miguel Callol Sánchez, reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 16 de octubre de 2019.

*Pedro de la Villa Polo*



Fdo.: Pedro de la Villa Polo





**Declaración de conflicto de intereses**

Ninguno de los participantes tiene conflictos de intereses relacionados con este trabajo de investigación.



*A mi querido abuelo Miguel Ángel Villalonga,  
doctor y mentor en el apasionante mundo de la medicina.*



## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, agradecer a mis directores, María Isabel Real Navacerrada y Luis Miguel Callol Sánchez, por la dedicación y la ayuda en todas las fases de este proyecto.

A mi tutor y compañero, Ricardo Navarro Suay, por guiarme a través del mundo de la investigación y la burocracia universitaria y fijarme metas alcanzables.

A Tomás, por su apoyo incondicional y su paciencia infinita. Porque sin él, este trabajo nunca hubiese visto la luz.

A mi familia, especialmente a mis padres, que siempre ha estado presente a pesar de la distancia.

A mis compañeros que me han permitido desarrollar esta investigación, guiándome y asesorándome, en especial Paco Cantalejo, Irene González del Pozo y Belén Rodríguez-Campoó.

A todas las enfermeras y auxiliares de quirófano que me ayudaron en la recogida de datos y que, sin la ayuda de las cuales, todo hubiese sido más difícil.



# ÍNDICE





## **ÍNDICE DE CONTENIDOS**

ÍNDICE DE CONTENIDOS .....	III
LISTADO DE ABREVIATURAS .....	IX
RESUMEN .....	XIII
SUMMARY .....	XV
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>3</b>
<b>1.1. Propofol .....</b>	<b>5</b>
1.1.1.Historia .....	5
1.1.2.Características químicas .....	6
1.1.3.Farmacocinética .....	6
1.1.4.Farmacodinámica .....	9
1.1.5.Acciones farmacológicas .....	10
1.1.5.1. <i>Sistema nervioso</i> .....	10
1.1.5.2. <i>Sistema cardiovascular</i> .....	11
1.1.5.3. <i>Sistema respiratorio</i> .....	14
1.1.5.4. <i>Otros efectos</i> .....	15
1.1.6.Efectos adversos .....	16
1.1.6.1. <i>Dolor a la inyección</i> .....	16
1.1.6.2. <i>Síndrome de infusión de propofol</i> .....	17
1.1.6.3. <i>Abuso y dependencia</i> .....	18
1.1.6.4. <i>Otros efectos adversos</i> .....	18
1.1.7.Análogos del propofol .....	19
<b>1.2. Fentanilo .....</b>	<b>20</b>
1.2.1.Historia .....	20
1.2.2.Características químicas .....	21
1.2.3.Farmacocinética .....	21
1.2.4.Farmacodinámica .....	23
1.2.5.Acciones farmacológicas .....	24
1.2.5.1. <i>Sistema nervioso</i> .....	24
1.2.5.2. <i>Sistema respiratorio</i> .....	25
1.2.5.3. <i>Sistema cardiovascular</i> .....	27
1.2.5.4. <i>Aparato digestivo</i> .....	28
1.2.5.5. <i>Sistema endocrino</i> .....	29
1.2.5.6. <i>Otros efectos</i> .....	29
1.2.6.Efectos adversos .....	30

1.2.6.1. Abuso y dependencia .....	31
<b>1.3. Midazolam .....</b>	<b>31</b>
1.3.1. Historia .....	32
1.3.2. Características químicas .....	32
1.3.3. Farmacocinética .....	32
1.3.4. Farmacodinámica .....	34
1.3.5. Acciones farmacológicas .....	35
1.3.5.1. Sistema nervioso .....	35
1.3.5.2. Sistema respiratorio .....	36
1.3.5.3. Sistema cardiovascular .....	37
1.3.5.4. Aparato digestivo .....	37
1.3.5.5. Sistema endocrino .....	38
1.3.6. Efectos adversos .....	38
1.3.6.1. Sistema nervioso .....	38
1.3.6.2. Sistema respiratorio .....	38
1.3.6.3. Sistema cardiovascular .....	38
1.3.6.4. Tolerancia y dependencia .....	39
<b>1.4. Target Controlled Infusion (TCI) o administración guiada por objetivos .....</b>	<b>39</b>
<b>1.5. Sinergia farmacológica .....</b>	<b>40</b>
<b>1.6. Índice biespectral (BIS) .....</b>	<b>43</b>
<b>2. HIPÓTESIS .....</b>	<b>49</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>49</b>
<b>3.1. General .....</b>	<b>49</b>
<b>3.2. Específicos .....</b>	<b>49</b>
<b>4. PACIENTES Y MÉTODOS .....</b>	<b>53</b>
<b>4.1. Población de estudio .....</b>	<b>53</b>
4.1.1. Criterios de inclusión .....	53
4.1.2. Criterios de exclusión .....	53
<b>4.2. Tamaño muestral .....</b>	<b>54</b>
<b>4.3. Diseño del estudio .....</b>	<b>54</b>
<b>4.4. Protocolos de actuación .....</b>	<b>54</b>
<b>4.5. Variables de estudio y técnicas de obtención .....</b>	<b>58</b>
<b>4.6. Métodos estadísticos .....</b>	<b>58</b>
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>63</b>
<b>5.1. Análisis descriptivo de la muestra .....</b>	<b>63</b>

<b>5.2. Tensión arterial</b>	65
5.2.1. Tensión arterial en pacientes hipertensos	66
<b>5.3. Frecuencia cardíaca</b>	67
5.3.1. Frecuencia cardíaca en pacientes hipertensos	67
<b>5.4. Variación de la frecuencia cardíaca</b>	68
5.4.1. Porcentaje de reducción de la frecuencia cardíaca	69
<b>5.5. Variación de la tensión arterial</b>	70
5.5.1. Variación de la tensión arterial en pacientes hipertensos	71
5.5.2. Porcentaje de reducción de la tensión arterial	72
5.5.2.1. <i>Porcentaje de reducción de la tensión arterial según el riesgo anestésico</i>	72
5.5.2.2. <i>Porcentaje de reducción de la tensión arterial en pacientes hipertensos</i>	73
5.5.3. Grupos de dosis de propofol	75
5.5.4. Grupos de tiempo entre el fentanilo y el propofol	75
5.5.5. Grupos de tiempo-dosis	75
<b>5.6. Dosis extra de propofol</b>	76
<b>5.7. Drogas vasoactivas</b>	78
<b>5.8. Tiempo hasta la profundidad anestésica óptima</b>	80
<b>5.9. Muestra dividida por grupo de edad</b>	82
5.9.1. Análisis descriptivo de los subgrupos	82
5.9.2. Tensión arterial	83
5.9.3. Frecuencia cardíaca	83
5.9.4. Variación de la frecuencia cardíaca	83
5.9.5. Variación de la tensión arterial	84
5.9.5.1. <i>Porcentaje de reducción de la tensión arterial</i>	85
5.9.6. Dosis extra de propofol	87
5.9.7. Drogas vasoactivas	87
5.9.8. Tiempo hasta la profundidad anestésica óptima	87
<b>6. DISCUSIÓN</b>	91
<b>6.1. Análisis descriptivo de la muestra</b>	91
<b>6.2. Tensión arterial</b>	92
6.2.1. Tensión arterial en pacientes hipertensos	93
<b>6.3. Frecuencia cardíaca</b>	94
6.3.1. Frecuencia cardíaca en pacientes hipertensos	94

<b>6.4. Variación de la frecuencia cardíaca .....</b>	<b>95</b>
6.4.1. Porcentaje de reducción de la frecuencia cardíaca .....	96
<b>6.5. Variación de la tensión arterial .....</b>	<b>97</b>
6.5.1. Variación de la tensión arterial en pacientes hipertensos .....	98
6.5.2. Porcentaje de reducción de la tensión arterial .....	99
6.5.2.1. <i>Porcentaje de reducción de la tensión arterial según el riesgo anestésico .....</i>	<i>99</i>
6.5.2.2. <i>Porcentaje de reducción de la tensión arterial en pacientes hipertensos .....</i>	<i>101</i>
6.5.3. Grupos de dosis de propofol .....	102
6.5.4. Grupos de tiempo entre el fentanilo y el propofol .....	103
6.5.5. Grupos de tiempo-dosis .....	104
<b>6.6. Dosis extra de propofol .....</b>	<b>105</b>
<b>6.7. Drogas vasoactivas .....</b>	<b>106</b>
<b>6.8. Tiempo hasta la profundidad anestésica óptima .....</b>	<b>110</b>
<b>6.9. Muestra dividida por grupos de edad .....</b>	<b>113</b>
<b>6.10. Operador único .....</b>	<b>119</b>
<b>6.11. Uso de premedicación .....</b>	<b>120</b>
<b>6.12. Uso de lidocaína intravenosa .....</b>	<b>122</b>
<b>6.13. Administración de bolo manual .....</b>	<b>124</b>
<b>6.14. Limitaciones .....</b>	<b>125</b>
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>129</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>133</b>
<b>9. LISTADO DE FIGURAS Y TABLAS .....</b>	<b>153</b>
9.1. Listado de figuras .....	153
9.2. Listado de tablas .....	155
<b>10. ANEXOS .....</b>	<b>159</b>
Anexo 1: Dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica .....	159
Anexo 2: Consentimiento informado del paciente .....	161
Anexo 3: Hoja de recogida de datos .....	163
Anexo 4: Comparación de los porcentajes de reducción de la tensión arterial con las características demográficas de los pacientes .....	164
Anexo 5: Comparación de los porcentajes de reducción de la tensión arterial respecto de los tiempos entre la administración de fentanilo y propofol ...	165

# **LISTADO DE ABREVIATURAS**



## **LISTADO DE ABREVIATURAS**

<b>ACC</b>	Colegio Americano de Cardiología
<b>ACTH</b>	Adenocorticotrofina
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>ALDH</b>	Aldehído deshidrogenasa
<b>ARA II</b>	Análogos de los receptores de angiotensina II
<b>ASA</b>	Sociedad Americana de Anestesiología
<b>BIS</b>	Índice biespectral
<b>CAM</b>	Concentración alveolar mínima
<b>CEIC</b>	Comité de ética en investigación clínica
<b>CO<sub>2</sub></b>	Dióxido de carbono
<b>CRH</b>	Hormona liberadora de corticotropina
<b>CYP</b>	Citocromo P
<b>DVA</b>	Drogas vasoactivas
<b>ECC</b>	Colegio Europeo de Cardiología
<b>EDTA</b>	Edetato de disodio
<b>EEG</b>	Electroencefalograma
<b>EMG</b>	Electromiograma
<b>ERK</b>	Quinasa regulada por señal extracelular – Extracellular signal-regulated kinase
<b>ESH</b>	Sociedad Europea de Hipertensión
<b>FC</b>	Frecuencia cardíaca
<b>FDA</b>	Agencia reguladora de alimentos y medicamentos - Food and Drug Administration



<b>GABA</b>	Ácido gabaaminobutírico
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial
<b>IECA</b>	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>MOR</b>	Receptor opioide mu – Mu-opioid receptor
<b>NMDA</b>	N-metil-D-aspartato
<b>O<sub>2</sub></b>	Oxígeno
<b>SNC</b>	Sistema nervioso central
<b>SRAA</b>	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
<b>TAD</b>	Tensión arterial diastólica
<b>TAM</b>	Tensión arterial media
<b>TAS</b>	Tensión arterial sistólica
<b>TCI</b>	Administración guiada por objetivos – Target controlled infusion
<b>TIVA</b>	Anestesia total intravenosa
<b>TRPA</b>	Receptores de potencial transitorio de anquirina
<b>TRPV</b>	Receptores de potencial transitorio de vaniloide

# **RESUMEN**



## **RESUMEN**

### **Introducción y objetivo**

La edad es un factor determinante en las necesidades de propofol. Los pacientes mayores son más sensibles al mismo, debido a la disminución de su compartimento central, de la concentración de proteínas plasmáticas y del gasto cardíaco. La administración concomitante de fentanilo durante la inducción anestésica, no solo tiene como fin la reducción de la respuesta catecolaminérgica a la intubación orotraqueal, sino también permitir la disminución de la dosis de hipnótico basada en la sinergia farmacológica entre ambos. Sin embargo, no se han encontrado estudios que valoren el tiempo óptimo entre la administración de ambos fármacos para potenciar esta relación supraaditiva.

El presente trabajo tiene como objetivo determinar si al aumentar el tiempo transcurrido entre la administración de fentanilo y el propofol y disminuir la dosis de este último, se mejora la respuesta hemodinámica antes y después de la intubación orotraqueal.

### **Materiales y métodos**

Se incluyó a pacientes programados para cirugía no cardíaca, que requirieran anestesia general con intubación orotraqueal. Los pacientes se aleatorizaron en seis grupos utilizando un aleatorizador computarizado. Se dividió la muestra en dos grupos de tiempo (2 y 1 minuto) y a cada uno de ellos se lo subdividió en tres grupos de dosis: 1 mg/kg, 1,5 mg/kg y 2 mg/kg, obteniendo así seis grupos de estudio. Todos los pacientes recibieron una dosis de 2 µg/kg de fentanilo y, según el grupo, una vez transcurrido el tiempo acordado, se administró el hipnótico. Se monitorizó el tiempo que los pacientes tardaban en alcanzar el BIS menor de 60 y las constantes hemodinámicas en el momento de la preinducción, preintubación y postintubación.

### **Resultados**

Se recogió una muestra de 192 pacientes, de los cuales 6 fueron excluidos. Los restantes fueron divididos en seis grupos de tiempo-dosis. No se observaron diferencias significativas en el tiempo que tardaron los pacientes en alcanzar un BIS menor de 60. La presión arterial disminuyó después de la administración de propofol y aumentó luego de la intubación en todos los grupos. En pacientes menores de 55 años no se observaron diferencias significativas en los porcentajes de reducción de la tensión arterial. En pacientes mayores de 55 años, el grupo que mostró mayor reducción de las cifras tensionales en el momento de la preintubación (36% y 31% para TAS y TAM respectivamente) fue el grupo de 2 minutos – 2 mg/kg. Mientras que el que

mostró menores alteraciones hemodinámicas entre la pre y postintubación fue el grupo 1 minuto – 1,5 mg/kg con un 4% y 1%.

### **Conclusión**

Aumentar el tiempo entre la administración de fentanilo y propofol a dos minutos no genera beneficios hemodinámicos en pacientes menores de 55 años. En la población de mayor edad, aumentar el tiempo entre el opioide y el hipnótico produce mayor variación de las cifras tensionales. Si se desea lograr una mayor estabilidad hemodinámica con una disminución de la dosis de propofol en este grupo etario, lo aconsejable es esperar un minuto a partir de la administración de fentanilo 2 µg/kg y reducir la dosis a 1,5 mg/kg.

## **SUMMARY**

### **Introduction and objective**

Age is a determining factor in propofol needs. Older patients are more sensitive to it, due to the decrease of their central compartment, the concentration of plasma proteins and the cardiac output. The concomitant administration of fentanyl during anesthetic induction is not only aimed to reduce the catecholaminergic response to orotracheal intubation, but also to allow the reduction of propofol dose based on the pharmacological synergy between them. However, no studies have been found that assess the optimal time between the administration of both drugs to enhance this supraadditive relationship.

The objective of this study is to determine if, by increasing the time elapsed between the administration of fentanyl and propofol and decreasing the dose of the latter, the hemodynamic response before and after orotracheal intubation is improved.

### **Materials and methods**

Patients scheduled for non-cardiac surgery who required general anesthesia with orotracheal intubation were included. Patients were randomized into six groups using a computerized randomizer. The sample was divided into two time groups (2 and 1 minute) and each was subdivided into three dose groups: 1 mg/kg, 1.5 mg/kg and 2 mg/kg. All patients received a dose of 2 µg/kg of fentanyl and, according to the group, after the predetermined time, the hypnotic was administered. The time it took for patients to reach BIS less than 60 and the hemodynamic parameters at the time of pre-induction, pre-intubation and postintubation were registered.

### **Results**

A sample of 192 patients was collected, 6 of which were excluded. The rest were divided into six time-dose groups. No significant differences were observed in the time it took patients to reach a BIS of less than 60. Blood pressure decreased after administration of propofol and increased after intubation in all groups. In patients younger than 55 years, there were no significant differences in the percentages of blood pressure reduction. In patients older than 55 years, the 2-min – 2 mg/kg group showed the greatest reduction in blood pressure at the time of pre-intubation (36% and 31% for SBP and MBP respectively). While the one that showed the least hemodynamic alterations between pre and postintubation was the group 1 minute - 1.5 mg/kg with 4% and 1%.

## **Conclusion**

Increasing the time between the administration of fentanyl and propofol at two minutes does not generate hemodynamic benefits in patients younger than 55 years. In the elder population, increasing the time between the opioid and the hypnotic produces greater variation of the blood pressure. If one wants to achieve greater hemodynamic stability with a decrease in the dose of propofol in this age group, it is advisable to wait one minute from the administration of fentanyl 2 µg/kg and reduce the dose to 1.5 mg/kg.

# **INTRODUCCIÓN**





## 1. INTRODUCCIÓN

La anestesia es la rama de la medicina que se encarga de mantener la homeostasis del paciente, aliviando y previniendo el dolor, para la realización de procedimientos quirúrgicos, obstétricos, terapéuticos o diagnósticos (1). Hay distintas formas de controlar el dolor durante los procedimientos: la anestesia regional y la anestesia general. Entendemos por anestesia regional a aquella que se limita a un área corporal mediante la administración de fármacos que inhiben la transmisión sináptica. Por otra parte, la anestesia general, implica además la reducción o pérdida de la consciencia que se alcanza mediante la hipnosis, la analgesia, la amnesia, la arreflexia y, en casos específicos, la relajación muscular (2-4).

Al realizar la inducción anestésica, el médico anestesiólogo administra por vía parenteral o inhalatoria fármacos con el fin de disminuir el estado de consciencia y alcanzar un estado óptimo para que el paciente pueda trascurrir la cirugía sin mantener recuerdos de lo ocurrido, sin sufrir dolor, sin moverse y manteniendo una estabilidad clínica para recuperar la homeostasis en el periodo postoperatorio (4).

Por sus efectos adversos propios o por la suma de los mismos, los inductores anestésicos producen alteraciones clínicas imprevistas o que pueden preverse, y por ende prevenirse, como por ejemplo la depresión respiratoria, las alteraciones de la frecuencia cardíaca (FC) o de la tensión arterial (5). Sin embargo, la interacción farmacológica, entendiendo a la misma como la acción que un fármaco ejerce sobre otro generando un cambio cuanti o cualitativo en su efecto, nos permite potenciar los efectos terapéuticos sin aumentar o incluso disminuyendo las reacciones adversas (6).

Los hipnóticos son los encargados de inhibir las funciones cerebrales y provocar un estado de “sueño” (del griego Hypnos, “adormecer”) (7). Estos pueden administrarse de manera parenteral (intravenosa o intramuscular) e inhalatoria. Dentro de los primeros, el propofol se ha convertido en el hipnótico más utilizado mundialmente debido a sus propiedades

farmacocinéticas como la fácil administración, el corto tiempo en el inicio de su efecto, su alto metabolismo y eliminación y su vida media corta, que conlleva a una rápida recuperación (8,9). Algunos de sus efectos adversos principales son los cambios hemodinámicos como la disminución de las resistencias vasculares periféricas y el inotropismo negativo que produce disminución de la tensión arterial (10).

La analgesia en la inducción anestésica tiene la finalidad de disminuir la respuesta adrenérgica a la laringoscopia y la intubación orotraqueal, que al producir una liberación de catecolaminas produce taquicardia e hipertensión arterial (HTA) (9). Los opioides son los analgésicos por excelencia utilizados para este fin ya que presentan una alta potencia analgésica, un corto tiempo de inicio del efecto y una alta liposolubilidad que les confiere una duración del efecto relativamente corta (10). A pesar de que producen un buen control del dolor, la inducción de hipnosis y amnesia no se alcanza con seguridad, aún a altas dosis. Es por esto por lo que es necesario la combinación con otros fármacos anestésicos ya sean intravenosos o inhalatorios (10). Si bien los opioides generan depresión respiratoria importante, son fármacos considerados hemodinámicamente estables aún a altas dosis, pudiendo producir bradicardia leve pero escasa alteración de la tensión arterial (11).

Se ha propuesto desde los primeros estudios con propofol que la administración previa de opioides disminuye las necesidades de este, alcanzando la misma profundidad anestésica, y reduciendo la hipertensión postintubación (12).

A lo largo de mis 7 años de experiencia laboral en la anestesiología me he planteado si se pudiera aprovechar la sinergia existente entre ambos fármacos para utilizar menos dosis de propofol prolongando el tiempo desde la administración del opioide. De esa forma se lograría que, una vez que este último impregne los receptores cerebrales, la dosis efectiva del hipnótico para alcanzar la misma profundidad anestésica sea menor, y por ende las reacciones adversas dosis dependiente, como la hipotensión arterial, sean menores. Si la inestabilidad

hemodinámica del paciente fuera menor, se podría disminuir la necesidad de drogas vasoactivas (DVA) con las consecuencias deletéreas de su utilización.

No se han encontrado estudios que determinen si el modificar el tiempo de administración de los fármacos permitiría realizar cambios en las dosis. Es por esta razón, sumado a la alta frecuencia de utilización de la anestesia general en nuestra práctica cotidiana, que esta investigación presenta una aplicación práctica que podría mejorar la atención brindada a los pacientes.

Antes de ahondar en la descripción del estudio, revisamos conceptos necesarios sobre los fármacos y el equipamiento utilizado para realizar el mismo.

### **1.1. Propofol**

#### **1.1.1. Historia**

En sus inicios, a mediados del siglo XIX, la hipnosis se realizaba con los anestésicos volátiles como éter o cloroformo. A partir de 1934, una vez inventadas las agujas hipodérmicas, se introdujeron los barbitúricos como primeros hipnóticos intravenosos (13,14). No es hasta 1977 que se comienzan las pruebas con un nuevo fármaco denominado Imperial Chemical Industries (ICI) 35868 y que posteriormente fue comercializado como propofol (15,16).

El propofol fue originalmente desarrollado en Reino Unido por la ICI mientras estudiaban los efectos sedantes de los derivados del fenol en modelos animales. Sus propiedades anestésicas se describieron por primera vez en 1973 (17). Inicialmente se utilizó una emulsión conteniendo aceite de castor polietoxilado (cremophor EL) pero se desestimó debido a las reacciones anafilácticas presentadas con este agente estabilizador (18,19). Los primeros ensayos clínicos con este fármaco como agente inductor anestésico comenzaron en 1980, estudiándose las dosis sin premedicación necesarias para lograr profundidad anestésica y se comentaron sus primeros efectos adversos como el dolor a la inyección, la caída en la tensión

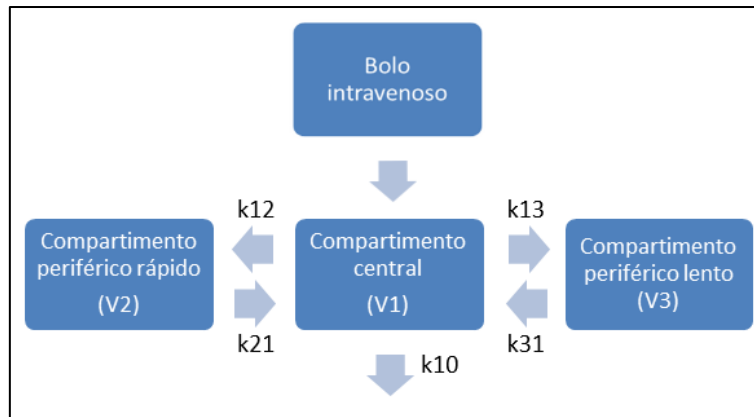
arterial y la depresión respiratoria (15,20). No fue hasta 1989 cuando propofol, comercializado por Zeneca Pharmaceuticals, es aceptado por la Food and Drug administration (FDA) para la inducción y el mantenimiento de la anestesia en adultos. Tuvieron que pasar más de diez años para que la misma FDA acepte su uso en niños de entre 3 meses y 16 años (21).

#### 1.1.2.Características químicas

Este fármaco pertenece al grupo de los alquilfenoles (2,6 - diisopropilfenol) con un peso molecular de 178,27 Da. Al ser poco hidrosoluble, debido a los dos grupos isopropílicos en la posición orto con respecto al grupo hidroxilo, se presenta en emulsión lipídica blanca con un pH de 7 y un pKa de 11. Las formulaciones actuales consisten en propofol al 1 o 2%, aceite de soja, fosfatido del huevo, glicerol e hidróxido de sodio (22-24). La emulsión genera un medio fértil para la proliferación bacteriana, generando un riesgo potencial de sepsis iatrogénica una vez contaminada; es por esta causa que se acompaña de edatato de disodio (EDTA) o metabisulfito de sodio para controlar el crecimiento bacteriano y fúngico (25). Aun así la FDA aconseja que la administración del mismo comience inmediatamente después de ser cargado en la jeringa y que su uso debe ser completado en las siguientes seis horas de cargado (21,22).

#### 1.1.3.Farmacocinética

La farmacocinética del propofol se explica principalmente por un modelo tricompartmental (9,25-28). Este modelo implica la presencia de tres compartimentos atendiendo a la velocidad con el que fármaco los ocupa y abandona: un compartimento central que incluye el agua plasmática, intersticial e intracelular fácilmente accesible como el corazón, los pulmones, el hígado, los riñones, etc.; un compartimento periférico superficial que está formado por el agua intracelular poco accesible como la piel, la grasa, el músculo o la médula ósea y un compartimento periférico profundo que incluye los depósitos tisulares a los que el fármaco se une más fuertemente y de los que se libera con mayor lentitud (figura 1) (29).



*Figura 1. Modelo tricompartmental. V1: volumen del compartimento central. V2: volumen del compartimento periférico rápido. V3: volumen del compartimento periférico lento. k12: constante de distribución rápida. k21: constante de eliminación desde el compartimento periférico rápido. k13: constante de distribución lenta. k31: constante de eliminación desde el compartimento periférico lento. k10: constante de eliminación desde el compartimento central. (Adaptado de Shafer SL, Flood P y Schwinn DA (30)).*

Aunque algunos autores lo han relacionado con un modelo bicompartimental, sobre todo en los estudios más actuales de Target Controlled Infusion (TCI – administración guiada por objetivos). Sin embargo, en este último caso, la vida media de eliminación se prolongaría demasiado contrastando con la presente en la administración por medio de bolo de inducción (12,31,32). De esta forma la teoría de los tres compartimentos es más aproximada con la eliminación bifásica y los tiempos reales de eliminación (9,33).

El propofol está disponible solo para administración intravenosa. Como consecuencia de su alta liposolubilidad y su amplio volumen de distribución (150-700 L), la concentración plasmática decae rápidamente como resultado de la redistribución y la eliminación, presentando así una vida media de distribución de entre 2 y 8 minutos (9,22). El pico cerebral después de la administración de un bolo intravenoso aparece a los 2-3 minutos. Existe un retraso en obtener el equilibrio entre las concentraciones plasmáticas y cerebrales llamado histéresis que implica que en una perfusión de TCI el equilibrio de las concentraciones demore de 10 a 15 minutos (8,9,12,22).

Tiene alta unión a proteínas plasmáticas y un metabolismo principalmente hepático por gluco y sulfoconjugación a compuestos hidrosolubles inactivos (8). Entre el 0,3% y el 2% de la

dosis administrada es excretada por orina y heces sin cambios moleculares (9,12,21). Debido a que el aclaramiento hepático de éste (1,5 a 2,2 L/min) excede de una manera llamativa el flujo sanguíneo hepático, se infiere que el metabolismo extrahepático juega un papel importante en su depuración (34). Múltiples controversias se han generado en torno a los demás sitios metabólicos, algunos estudios han descrito una concentración plasmática de propofol significativamente mayor en la aurícula derecha que en la arteria radial, deduciendo que los pulmones participan de una manera significativa en el aclaramiento (22,26,35). En contraste, otros ensayos han demostrado diferencias similares después de su paso a través de los riñones y el intestino delgado (36-38).

El metabolismo hepático se basa en la función del citocromo (CYP) P450; la oxidación depende principalmente del CYP 2B6, mientras que la hidroxilación del CYP 2C9. Sin embargo, se han encontrado otras isoformas de este complejo enzimático que también lo metabolizan, por lo que esta poca especificidad genera pocas diferencias farmacocinéticas entre los distintos individuos (22,27). Los pacientes con insuficiencia hepática presentan volúmenes de distribución mayores y por ende un mayor compartimento central, sin embargo, la tasa media de eliminación está también levemente prolongada así como el tiempo de recuperación (9,12).

La eliminación es principalmente renal en un 60% como conjugados 4-glucuronido o 4-sulfato de 2-6 diisopropil 1-4 quinol y el resto como glucurónido de propofol; sin embargo, la insuficiencia renal grave no afecta el aclaramiento por lo que se intuye que los metabolitos son inactivos (8,26,39).

El tiempo transcurrido al efecto pico es de 2 minutos debido a la corta vida media de equilibrio en el sitio de efecto y el pequeño compartimento central. El amplio volumen de distribución combinado con un aclaramiento que supera la perfusión hepática, contribuye a un descenso de la concentración plasmática necesaria para despertar menor al 50%. Como consecuencia la recuperación es rápida aun después de infusiones prolongadas, aumentando

desde 20 a 30 minutos aproximadamente después de infusiones de 2 y 8 horas respectivamente (8,9,27,39).

La farmacocinética del propofol se puede alterar por varios factores como el género, la edad, el peso, la presencia de enfermedades concomitantes y la administración conjunta de otros medicamentos. Algunos autores afirman que los pacientes de sexo femenino presentan mayor aclaramiento y en consecuencia las dosis necesarias para lograr el mismo efecto aumentan (27). Los niños necesitan más dosis de inducción debido a que su compartimento central es mayor. Mientras que en los ancianos la concentración de proteínas plasmáticas y el compartimento central son menores, el aclaramiento de fármacos y el gasto cardíaco están disminuidos por lo que las dosis de inducción deberían ser menores (12,27,40). Por su parte en los pacientes obesos, el volumen de distribución y la semivida de eliminación permanecen sin cambios, manteniendo las mismas dosis de inducción, pero precisando un aumento en las de mantenimiento. Así mismo, el propofol puede alterar su propio aclaramiento mediante la disminución del flujo sanguíneo hepático y del gasto cardíaco (9).

No se ha comprobado que la presencia de EDTA en la formulación de propofol altere la farmacocinética, pero algunos estudios sugieren que podría participar en la protección neurológica del mismo (41).

#### 1.1.4. Farmacodinámica

Con respecto a su farmacodinamia, el propofol produce una rápida anestesia sin analgesia. Sin embargo, hay estudios que afirman que puede mantenerse una anestesia profunda sin necesidad de analgésicos con dosis de 10-12 mg/kg/h (9,25,27). No obstante, estas dosis generarían una respuesta hemodinámica importante por lo que este es asociado habitualmente a agentes analgésicos específicos (42).



Su mecanismo de acción se basa en la interacción con un sitio alostérico en la subunidad  $\beta$  del receptor del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) A (13). Este receptor es el canal iónico ligando dependiente más abundante del cerebro de los mamíferos y está compuesto por varias subunidades ( $\alpha$  1-6,  $\beta$  1-4,  $\gamma$  1-3,  $\delta$ ,  $\epsilon$  y  $\rho$  1-3) formando estructuras pentaméricas conteniendo un canal central de cloro (43,44). El fármaco puede unirse de manera directa al receptor o potenciar la acción del GABA sobre el mismo (45). Una vez unido disminuye el tiempo de cerrado del canal, aumentando la entrada del ion cloro al espacio intracelular e hiperpolarizando la neurona, disminuyendo su respuesta a estímulos externos (46,47). El propofol también influencia a los mecanismos presinápticos de la transmisión GABAérgica, alterando la captación y liberación del GABA y bloqueando de manera selectiva la liberación de acetilcolina en las vías basicorticales y septohipocampal que se encuentran inervadas por los impulsos GABAérgicos (21). Se han descrito otros sitios de acción además del GABA, como por ejemplo la inhibición del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), la modulación del influjo de calcio a través de los canales lentos de este ion, la inhibición de los receptores de glutamato y la reducción de los niveles extracelulares de este último (23,25,48).

#### 1.1.5. Acciones farmacológicas

##### 1.1.5.1. Sistema nervioso

En el sistema nervioso central (SNC), además de sus efectos hipnóticos a través de la estimulación del receptor GABA A como lo explicado anteriormente, disminuye las resistencias vasculares, el flujo sanguíneo cerebral y la tasa metabólica cerebral de manera dosis dependiente; manteniendo así la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral y la reactividad al dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ), y disminuyendo la presión intracraneal e intraocular (49,50).

La actividad epileptogénica genera controversia. Aunque se han objetivado convulsiones después de la administración de propofol, se ha demostrado ampliamente un efecto anticonvulsivante dosis dependiente y ha sido ampliamente utilizado en el tratamiento del

estatus epiléptico refractario (18,25,49,51). También se han descrito fenómenos excitatorios transitorios como movimientos coreiformes, opistótonos y mioclonos (9,49).

Al aumentar la secreción de dopamina en el núcleo accumbens, genera una sensación de bienestar similar a la alcanzada con drogas de abuso que ha provocado que en ciertos países como Corea, el Ministerio de Seguridad Alimentaria y Farmacéutica lo haya designado como droga psicotrópica, regulándolo bajo la Ley de Sustancias Controladas (9,52). Por otra parte, sus propiedades antieméticas se han asociado a la disminución de los niveles de serotonina en el área póstrema y la disminución en la secreción de aminoácidos excitatorios como aspartato y glutamato (53,54); en oposición a lo que se creía en sus principios que se debía a la emulsión lipídica de la preparación (55).

En el paciente anciano, que se caracteriza por presentar pérdida del número de neuronas, dendritas y sinapsis; aumenta el volumen de los ventrículos cerebrales, pero mantienen la circulación con un flujo sanguíneo disminuido. Debido a la reducción en los transmisores de dopamina, serotonina, colina y GABAérgicos, el propofol puede dar delirio, y más aún, cuando se mezcla con opioides (56).

Se ha sugerido en los últimos años que este fármaco tiene una acción neuroprotectora relacionada con sus propiedades antioxidantes mediante la inhibición de la peroxidación lipídica, la potenciación del GABA A y la inhibición de la liberación de glutamato (18,25,48-50).

#### *1.1.5.2. Sistema cardiovascular*

El propofol tiene numerosos efectos sobre el sistema cardiovascular, aunque el efecto más significativo es el descenso en la presión arterial. Una dosis de inducción de 2-2,5 mg/kg produce una reducción del 15-40% de la presión arterial tanto sistólica como diastólica y media, independientemente de la presencia de enfermedad cardiovascular (57,58). Este descenso está causado por la disminución de la actividad simpática vasoconstrictora y de la contractilidad

miocárdica, sin un aumento compensatorio de la FC (49). Esto genera una reducción del gasto cardíaco, del índice cardíaco y del índice del volumen sistólico (21).

Se sugiere que la disminución del tono vascular arterial es consecuencia de la reducción del influjo de calcio al interior celular, generando una caída en la pre y la poscarga (21,27). Algunos estudios in vitro aseveran también que la vasodilatación está mediada por la acción del hipnótico sobre el endotelio, estimulando la liberación de óxido nítrico. Sin embargo, hay autores que afirman que la misma se genera por la inhibición del tono simpático vasoconstrictor más que por la relajación vascular directa (59).

Por su parte, el inotropismo negativo esta mediado por la inhibición de los canales L de calcio disminuyendo la concentración del ion en el citosol de los miocardiocitos. Sumado a esto, el fármaco disminuye los mecanismos reguladores de baroreflejos y el tono simpático por inhibición directa del SNC (21,27,58).

La incidencia total de hipotensión (considerándola como una tensión arterial sistólica - TAS - menor a 90 mmHg) varía en los diferentes estudios entre 15 y 50%, de la cual el 75% aproximadamente se presenta en los primeros diez minutos desde su administración (21,57,58,60). La hipotensión es dosis dependiente, por lo que es más frecuente durante la inducción que durante el mantenimiento de la anestesia y es mayor en pacientes deplecionados de volumen, con enfermedad cardíaca preexistente, mujeres, ancianos, caucásicos, en procedimientos abdominales o intertegumentarios y cuando el mismo se utiliza con opioides, benzodiazepinas, antihipertensivos o betabloqueantes (21,48,60). Sin embargo, menos del 1% de las hipotensiones necesitan tratamiento farmacológico ya que los cambios hemodinámicos son predecibles y manejables (60). In vivo, Vanlersberghe C y Camu F no encontraron diferencias de presión inotrópica a concentraciones clínicamente relevantes; sin embargo, in vitro observaron relajación isotónica y disminución de las concentraciones de calcio libres en el citosol de los miocardiocitos (50).

La FC, por su parte, no sufre cambios significativos con la administración de propofol. La incidencia de bradicardia (considerándola como una frecuencia cardíaca menor a 50 latidos por minuto - lpm) es de 5%, de la cual el 40% aproximadamente es en los primeros diez minutos desde su administración y se encuentra relacionada con la inducción de la actividad parasimpática en los receptores muscarínicos M2 auriculares (58,60,61). Esta es más común cuando el hipnótico se combina con opioides o en pacientes consumidores crónicos de bloqueantes de los receptores B adrenérgicos (60). El efecto vagal del propofol puede disminuirse cuando se asocia a isoflurano ya que este último disminuye la corriente fásica y la cinética de las neuronas parasimpáticas preganglionares e incrementa la inhibición tónica. La bradicardia puede revertirse fácilmente mediante la administración de atropina, aunque se ha afirmado que el propofol disminuye la respuesta a la misma de manera dosis dependiente (9,58).

Con respecto a su acción sobre el ritmo cardíaco, existe controversia sobre la inducción de distintos tipos de arritmias. Algunas de ellas pueden ser graves como, por ejemplo, enlentecimiento de la conducción o prolongación del periodo refractario efectivo en el nodo auriculoventricular, disminución de la frecuencia auricular, depresión del nodo sinusal y de la función del sistema His-Purkinje, taquicardia ventricular polimórfica, trastornos similares al síndrome de Brugada, etc. de manera dosis dependiente. Sin embargo, la incidencia de las mismas es relativamente baja a concentraciones plasmáticas relevantes del fármaco (61). En contraste, múltiples estudios muestran su potencial antiarrítmico pudiendo convertir la taquicardia ventricular y supraventricular a ritmo sinusal e inhibir los sistemas de conducción cardíacos posiblemente mediante la inhibición de canales iónicos, el efecto sobre el sistema nervioso autónomo y la protección de las uniones Gap durante la isquemia miocárdica (21,61). En las aurículas disminuye la dispersión de la onda P, pudiendo terminar fibrilaciones auriculares resistentes a amiodarona, y mejorar la conducción cardíaca haciendo desaparecer, transitoriamente durante su administración, la onda delta y normalizando el intervalo PR del síndrome de Wolff-Parkinson-White (58,61).

Liu Q et al. plantean que estas controversias sobre la acción del hipnótico sobre la conducción cardíaca pueden atribuirse al uso de diferentes especies y condiciones experimentales y los efectos ambiguos del fármaco a distintas concentraciones (61).

Al disminuir la contractilidad y bajar la FC, disminuye el consumo de oxígeno ( $O_2$ ) miocárdico y por ende puede usarse en pacientes con cardiopatía isquémica y una buena función cardíaca (58). Hay autores que afirman que, durante las reperfusiones posteriores a una isquemia coronaria, el propofol puede disminuir la incidencias y duración de arritmias (58,61).

#### *1.1.5.3. Sistema respiratorio*

En el sistema respiratorio, la dosis de inducción de entre 1 y 2,5 mg/kg causa depresión respiratoria dosis dependiente debido a la inhibición del impulso ventilatorio hipercápnico, potenciado por la velocidad de inyección y el uso concomitante de otros agentes sedantes como benzodiazepinas, opioides, agonistas de los receptores alfa 2, etc. (49,62). La incidencia de apnea es de entre 25-30% y puede prolongarse hasta 30 segundos o más en caso de asociación a opiáceos (63). El inicio de la misma usualmente esta precedido por una reducción del volumen corriente y taquipnea que no logra mantener el volumen minuto y un aumento en la presión arterial de  $CO_2$  que conlleva a acidosis respiratoria. La respuesta depresora se ve exacerbada en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (21).

Como consecuencia, y mayoritariamente en pacientes respirando aire ambiente, se puede presentar hipoxia debido a la disminución de la ventilación. La respuesta a la misma también se encuentra disminuida en probable relación a la acción directa del propofol sobre los quimiorreceptores del cuerpo carotideo (9,62). Estos efectos depresores se ven acompañados de una disminución en los reflejos protectores y un aumento en la colapsabilidad de la vía aérea superior (21).

Respecto de la reactividad bronquial, se ha afirmado que este fármaco induce broncodilatación a través de la atenuación de la constricción del musculo liso bronquial inducido por carbacol, histamina y otros mediadores (48). Consecuentemente, el propofol disminuiría la liberación y entrada de calcio al citoplasma, inhibiría los canales de calcio voltaje dependientes y reduciría la acumulación de inositol fosfato intracelular (8,9,64,65). También se ha descrito que este hipnótico aumentaría la liberación de óxido nítrico disminuyendo la tensión de reposo del musculo liso bronquial (65). Sin embargo, se han reseñado casos de broncoconstricción asociados a episodios alérgicos en relación con los metabisulfitos de su formulación (48).

#### *1.1.5.4. Otros efectos*

Se han descrito múltiples efectos no anestésicos como el inmunomodulador, antiinflamatorio, antioxidante y antiapoptótico, que se han asociado especialmente al aceite de soja de la fórmula, cuyos ácidos grasos de cadena larga como el ácido linoleico afectan la síntesis y secreción de citoquinas proinflamatorias, alteran la expresión del óxido nítrico, debilitan la función de monocitos y neutrófilos y aumentan la eliminación de radicales libres y otros mediadores inflamatorios (23,25,48,50,54).

Su uso como antiemético para el tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios o durante la sedación como medida de confort, se considera cuando los tratamientos tradicionales hallan fallado (66).

La ansiolisis se debe probablemente a la modulación positiva de la función inhibitoria del GABA a través de los receptores GABA A (23,25).

Se ha descrito también el efecto antipruriginoso inducido por la administración de morfina intratecal relacionado con la disminución de la transmisión en el asta posterior de la medula espinal y con la inhibición de los receptores canabinoides 1 en la corteza cingulada anterior (67-69).

### 1.1.6.Efectos adversos

#### 1.1.6.1. *Dolor a la inyección*

El efecto adverso más común del propofol es el dolor a la inyección que aparece en 28-90% de los casos, con un bajo índice de flebitis (25). Este fue descrito por primera vez en 1977 y desde esa fecha ha sido la reacción adversa más comúnmente reseñada (12,15,20).

Se conoce que todos los fenoles irritan tanto piel como membranas mucosas. El dolor tiene dos fases: la primera es de aparición inmediata y la segunda se mantiene durante 10 o 20 segundos. El inmediato se debe a la irritación del endotelio vascular y el retardado por la liberación de mediadores de la cascada de las quininas. En estudios moleculares más recientes se ha demostrado que este anestésico estimula los receptores de potencial transitorio de anquirina 1 (TRPA 1) y de vaniloide 1 (TRPV1), generando liberación del neuropéptido relacionado con el gen de la calcitonina, que provoca dilatación y fuga vascular. En consecuencia, se produce una inflamación neurogénica que produce sensibilización a nivel periférico y central del cuerno dorsal espinal (24). En un principio se creía que era el componente lipídico de la formulación el que lo producía; sin embargo, no se ha constatado dolor cuando el mismo ha sido administrado solo o cuando solubiliza otros fármacos. Esto confirma que es la inyección del isopropilfenol en sí la que causa el daño percibido por los pacientes (22).

Al ser administrado en una vena de mayor calibre, el propofol se mezcla con la sangre más rápidamente y presenta un menor contacto con la pared endotelial. Por otra parte, la inyección rápida ha demostrado generar menos discomfort, ya que al realizarla lentamente aumentamos la concentración y la duración de la exposición (8,24). Sumado a estas dos medidas, se ha sugerido el uso concomitante de premedicación con diferentes drogas. Las más destacadas son la administración de lidocaína al 1% a una dosis de 0,5 mg/kg, dosis bajas de opioides (fentanilo 1 µg/kg o remifentanilo 35 µg/kg/min durante 30 segundos) o ketamina 0,1-1 mg/kg, aunque esta última a dosis tan altas ha producido aumento importante de las

secreciones (24). La forma de suministrar estos fármacos varía ampliamente en los diferentes estudios, mientras unos aplican la premedicación y mantienen un torniquete durante un tiempo que puede variar entre 15 y 120 segundos; otros mezclan los fármacos con el hipnótico en la misma jeringa y hasta se han utilizado dos drogas analgésicas concomitantemente (24).

Ya en 1996, Michaels afirma que no debería mezclarse el propofol con ningún otro fármaco en la misma línea intravenosa debido a las emulsiones que pudieran formarse (70). En estudios posteriores se comprobó que la adición de lidocaína resultaba en un aumento del diámetro de las gotas lipídicas de la emulsión de manera dosis y tiempo dependiente (71). También se sugirió que la adición de lidocaína al propofol desestabiliza la emulsión de este último y que esto pudiera reducir la potencia anestésica tanto en ratas como en humanos, sin embargo no se han encontrado diferencias significativas en las dosis de hipnótico requeridas para la inducción anestésica cuando se lo administra solo o en conjunto con el anestésico local (72).

#### *1.1.6.2. Síndrome de infusión de propofol*

El síndrome de infusión de propofol es un efecto secundario raro pero grave de la perfusión prolongada (superior a los 4 mg/kg/h por más de 24 horas) que se presenta con acidosis metabólica, hipercalemia, hiperlipidemia, rabdomiólisis y esteatosis hepática; pudiendo desencadenar colapso circulatorio y fallo renal con una mortalidad superior al 80%. Esta causado por la inhibición que éste genera en la actividad de la carnitina palmitoiltransferasa I, bloqueando así el transporte de ácidos grasos en la membrana mitocondrial e impidiéndoles participar en el ciclo del ácido cítrico. También se lo ha asociado a alteraciones en la función de la cadena de transporte de electrones (49,73,74). Los factores de riesgo son: paciente pediátrico, infección de vías aéreas, trauma craneal severo, infusión de altas dosis durante un periodo prolongado y el uso concomitante de altas dosis de esteroides o agentes vasopresores (75).



Se describió inicialmente en la población pediátrica pero posteriormente ha sido descrito en adultos críticos, comenzando los síntomas al cuarto día desde el inicio de la infusión. El tratamiento se basa en la detención de la administración del hipnótico y medidas de soporte. Presenta una mortalidad del 33% que se duplica si se demora el diagnóstico (25).

#### *1.1.6.3. Abuso y dependencia*

Aunque previamente a los años 90 no se había considerado al propofol como una droga de abuso, en las últimas décadas han aumentado los casos publicados. Los principales consumidores se encuentran dentro del personal sanitario y dentro de los mismos, anestesiólogos y enfermeras de anestesia con una incidencia de 10 casos por cada 10000 por década (62). La parada respiratoria accidental es la principal causa de muerte, alcanzando una tasa de mortalidad de hasta el 46,2% en algunas revisiones, debido al estrecho margen de seguridad entre placer y muerte (76).

La mayoría de los casos involucran el uso de la droga con fines recreativos, para aliviar el estrés o el insomnio. La edad media de consumo es de  $30 \pm 6$ , de sexo masculino, con historia previa de drogo-dependencia y en muchos casos es utilizado conjuntamente con otras drogas de abuso. No se ha descrito dependencia física, pero sí psicológica en relación con la euforia, la liberación de estrés, sueños y fantasías sexuales y la desinhibición sexual que se experimenta (75). Como lo ya explicado anteriormente estas sensaciones se deben al aumento en las concentraciones de dopamina extracelular.

#### *1.1.6.4. Otros efectos adversos*

Otro de los efectos adversos del propofol, con mucha menos incidencia, es la hipertrigliceridemia con valores superiores a los 500 mg/dL cuando se mantienen infusiones durante más de 72 horas. Esto es debido a que las emulsiones lipídicas contienen 0,1 g de grasa

por mililitro (62). Como consecuencia del aumento de los triglicéridos, se han informado casos de pancreatitis (25,48,62,77,78).

#### 1.1.7. Análogos de propofol

Con el fin de mejorar su formulación y así evitar o minimizar sus efectos adversos, se han ensayado diferentes excipientes y profármacos del propofol, pudiendo alterarse sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas. Hasta el día de hoy se han sintetizado cuatro análogos de propofol con el objetivo de convertir la sustancia en hidrosoluble. De ellos, el fospropofol es el único aprobado clínicamente por la FDA desde 2008 (79).

Este es una sal de sodio de 2,6 diisopropilen-oximetil fosfato, hidrosoluble y que funciona como una prodroga (24). Esto quiere decir que una vez administrada, es rápidamente reducida por la fosfatasa alcalina endotelial y hepática a fosfato inorgánico, formaldehído y propofol (22). A pesar del riesgo de su toxicidad, el formaldehído se metaboliza rápidamente por aldehído deshidrogenasa (ALDH) en el hígado y en los eritrocitos a ácido fórmico, que posteriormente se transforma en CO<sub>2</sub> y agua (62,79,80). El fospropofol no metabolizado se excreta por vía renal (79).

Su farmacocinética es compleja ya que requiere dos modelos compartimentales conectados para describirla de forma correcta: una bicompartimental para la distribución y conversión a propofol y la otra tricompartmental para el propofol en sí mismo (22,79). Es por esta razón que se han encontrado dificultades para los cálculos de modelos matemáticos de administración para TCI (24,80).

Debido a la necesidad de romper la molécula, el inicio de la acción hipnótica ocurre a los 4-8 minutos de la inyección por lo que es utilizado principalmente para sedaciones (22,24,62). Su vida media de eliminación es de 46 minutos y no se ve alterada en pacientes con insuficiencia renal o hepática (79).

Se ha observado que las moléculas de propofol liberadas del metabolismo de fospropofol son más potentes que el fármaco original. Se ha hipotetizado que, al ser estructuralmente iguales, la diferencia en su farmacodinamia radica en que la formulación acuosa permite que se produzca una total liberación de las moléculas de propofol que atraviesan rápidamente la barrera hematoencefálica. Mientras que la formulación lipídica actuaría como reservorio, sin permitir que todas ellas alcancen su sitio de acción (79).

Los efectos adversos más comúnmente descritos son la presencia de parestesias usualmente en la zona perianal y el prurito y picazón nasal (24,62,79). También se ha citado la incidencia de dolor a la inyección, aunque con una prevalencia poderosamente menor que con propofol (5,3%), la hipoxia (4%), la depresión respiratoria (1%) y la hipotensión arterial (4%) (24,79). Al no formar parte de una emulsión lipídica, disminuye el riesgo de contaminación bacteriana y de hipertrigliceridemia (62,79).

Otros factores importantes a tener en cuenta en el uso de este profármaco es que su precio es significativamente mayor, el hecho de que solo puede usarse para las sedaciones y que, a día de hoy, no está validado su uso en pacientes embarazadas ni durante el parto (24).

## **1.2. Fentanilo**

### **1.2.1. Historia**

Si bien la primera alusión a los opiáceos se realizó por el filósofo griego Teofrasto en el 300 a.C, a lo largo de la historia se han ido descubriendo distintos derivados opioides naturales y posteriormente sintéticos culminando en una vasta variedad en el siglo XXI (11). El fentanilo es un opioide sintético que fue descubierto por el Dr. Paul Janssen a finales de los años 50 en Bélgica. Su aprobación para el mercado norteamericano no se dio hasta 1968 en combinación con droperidol para evitar el abuso potencial de una droga tan potente. Un año después comenzó a comercializarse como agente único y a partir de ese momento se ampliaron las

formulaciones y se investigaron sus derivados, hasta alcanzar la amplia gama de posibilidades de administración que encontramos en la actualidad (81,82).

La universalización en el uso del fentanilo con fines anestésicos se debe principalmente a su potencia (100 veces mayor que la morfina), a su rapidez de inicio de acción, a su vida media relativamente corta que conlleva a una rápida recuperación, a las diferentes vías de administración, a la escasa liberación de histamina y a su bajo precio de producción (83).

#### 1.2.2.Características químicas

El fentanilo es un opioide sintético derivado de las fenilpiperidinas, cuyo nombre químico es N-(1-fenetil-4-piperidil) propionanilida citrato, que actúa como agonista puro sobre los receptores opioides (84). En 1973 se describieron tres tipos de receptores opioides mediante investigaciones con radioligandos: mu o  $\mu$  (tipo morfina), kappa o  $\kappa$  (tipo ketociclazocina) y delta o  $\delta$  (tipo N-alilnormetazocina) (11). En los años que siguieron se propusieron receptores adicionales (por ejemplo, épsilon o  $\epsilon$ , sigma o  $\Sigma$ , etc.); sin embargo, no son considerados receptores opioides clásicos debido que al estudiar el ácido desoxirribonucleico (ADN) que los codificaba solo se encontraron genes para los tres primeros (11,85). Dentro de cada grupo de receptores se han descrito subtipos que presentan diferentes ligandos y localizaciones, ya sea centrales o periféricas (11). En el caso de fentanilo, éste se une específicamente a los receptores opioides  $\mu$  (MOR – mu-opioid receptor) a nivel espinal y supraespinal (84,85).

El fentanilo fue el primero de un grupo farmacológico de derivados que incluyen el sufentanilo, alfentanilo y remifentanilo (84). Presenta una estructura bicíclica con un peso molecular de 528,60 Da y su pKa es de 8,43 (86,87).

#### 1.2.3.Farmacocinética

Las vías de administración disponibles son parenteral, espinal, transdérmica y transmucosa. La administración intravenosa puede ser en bolos o en perfusión continua de

manera fija o mediante TCI. Una vez que alcanza el torrente sanguíneo, presenta una alta tasa de unión a proteínas (79-87%) en especial a la alfa-1-acidoglucoproteína y, debido a su alta liposolubilidad, penetra rápidamente el SNC (86,88).

Su farmacocinética sigue un modelo tricompartmental cuyo inicio de acción y pico plasmático dependen de la dosis utilizada y del método de administración. Al utilizar la vía intravenosa se alcanza un máximo de acción analgésica a los 1-2 minutos; mientras que al utilizar la transmucosa oral este se produce a los 10-15 minutos, la sublingual e intranasal a los 5-10 minutos y la transdérmica a las 8-16 horas (84). Como todos los fármacos con modelos multicompartmentales, el pico sanguíneo se continúa de una redistribución a los tejidos ampliamente vascularizados y en un segundo tiempo a los que menos lo están que funcionan como depósito (tejido muscular y adiposo). Esto conlleva que, en administraciones repetidas, la semivida de eliminación aumente y los efectos perduren en el tiempo (86,87,89).

Su volumen de distribución en estado estable es de 3-6 L/kg (86,88). Debido a su rápida captación por los tejidos, los niveles séricos sufren una rápida caída (>95% en la primera hora) alcanzando una vida media de eliminación de más de 200 minutos en dosis intravenosa y transmucosa. Sin embargo, esta se prolonga en el caso de la administración transdérmica ya que la absorción de los depósitos en la piel continúa una vez retirado el parche (84,90). Aunque su empleo por vía espinal es controvertido, al administrarse por esta vía presenta una rápida penetración en las estructuras nerviosas debido a su amplia liposolubilidad. Esta característica hace que su aclaramiento hacia el torrente sanguíneo sea superior al de la morfina, presentando así una menor potencia relativa (86,87).

Presenta un metabolismo de primer paso pulmonar de 75% y su metabolismo es principalmente hepático en el sistema CYP 3A4 a hidroxifentanilo y norfentanilo, productos inactivos que se eliminan por vía renal (86,90). Su aclaramiento depende de la perfusión hepática, por lo que situaciones que disminuyan el flujo sanguíneo hepático prolongarán el

metabolismo y la eliminación (27). Menos del 10% se elimina de manera inalterada por orina y solamente un 1% lo hace por las heces (86,88,91). En pacientes ancianos aumenta la vida media de eliminación y se reduce el aclaramiento hasta 3,5 veces (86).

#### 1.2.4.Farmacodinámica

Los opioides difieren en su farmacocinética, pero demuestran características farmacodinámicas similares debido a que actúan sobre sitios similares del receptor opioide. Los receptores opioides se encuentran tanto en la corteza cerebral como en la médula espinal y una vez activados actúan a través de la proteína G, inhibiendo los canales de calcio voltaje dependientes tipo L y N, el influjo de los canales entrantes de potasio y la actividad mitogénica mediada por quinasas ERK 1 y 2, activando la fosfolipasa C y disminuyendo la actividad de la enzima adenilatociclasa. Esta inhibición enzimática genera el cierre del canal de calcio voltaje dependiente tipo N y P/Q en las terminales presinápticas de neuronas nociceptivas y activa los canales de potasio de la neurona postsináptica de las vías de conducción del dolor, hiperpolarizándolas (86,88). Como resultado, se reduce la excitabilidad celular, inhibiendo la transmisión neuronal nociva aferente, potenciando la de las vías descendentes inhibitorias del dolor y disminuyendo la percepción y la respuesta emocional al dolor (92). La exposición crónica de los receptores opioides a sus agonistas induce un mecanismo celular de adaptación que puede estar involucrado con la tolerancia, la dependencia y los síntomas de abstinencia (11).

El tiempo transcurrido al inicio de acción y al pico sanguíneo depende, como lo dicho anteriormente, de la dosis y del método de administración (84). El tiempo medio al efecto pico es aproximadamente de 4,3 minutos. Presenta un alto tiempo medio del efecto de contexto sensible comparándolo con el de los demás opioides, entendiendo a este último como el tiempo que tarda en caer a la mitad la concentración plasmática una vez que se detiene la perfusión continua, por lo que se infiere que no es útil en perfusiones prolongadas (27). Hay autores que afirman que el alfentanilo es menos eficaz a la hora de bloquear la taquicardia y la hipertensión

durante la inducción anestésica en la cirugía cardíaca (93). Aunque este último hecho ha sido altamente rebatido, afirmando que es este opioide quien tiene los efectos vagomiméticos más intensos (94).

#### 1.2.5. Acciones farmacológicas

##### 1.2.5.1. *Sistema nervioso*

Los primeros efectos tras la administración de fentanilo se observan en el SNC, pudiendo producir sedación, estupor y disminución de la capacidad de concentración o, por el contrario, euforia (84). Los mecanismos por los cuales se producen estos cambios se han relacionado a la regulación en la liberación de dopamina en el núcleo accumbens. A través de las neuronas del área tegmental ventral, el GABA regula la actividad dopaminérgica de dicho núcleo. Cuando los MOR del área tegmental se activan, se inhibe la liberación del GABA, hiperpolarizando la neurona y aumentando la secreción de dopamina en el núcleo accumbens (95). También se ha postulado que la activación de receptores opioides en el locus ceruleus juega un rol crítico en la inhibición de los sentimientos de alarma, pánico, miedo y ansiedad (11).

La analgesia es su propiedad terapéutica más importante y guarda una relación directamente proporcional con la dosis. Es el resultado de la acción sobre los MOR principalmente, tanto del sistema aferente como el eferente, descendiendo la liberación de sustancia P, glutamato o acetilcolina. En el primero actúa a nivel espinal reduciendo la actividad ascendente espinotalámica y a nivel talámico sobre las vías espinoreticular y espinomesencefálica. Mientras que en el segundo regula la transmisión desde la corteza hasta las astas posteriores espinales. A su vez, actúa a nivel límbico y cortical suprimiendo la percepción desagradable o angustiosa del dolor, afectando así la respuesta afectiva hacia el mismo (11,87).

Aunque en humanos se puede alcanzar la pérdida de consciencia con dosis altas de opioides, la anestesia es impredecible e inconsistente por lo que no son utilizados como agentes únicos para la inducción anestésica (11).

Respecto de la circulación cerebral, disminuye el flujo sanguíneo cerebral de manera dosis dependiente cuando se asocia a óxido nítrico. En contraste, cuando se administra como agente único o en coadministración con anestésicos que causen vasodilatación, tiende a producir vasoconstricción alterando mínimamente el flujo sanguíneo cerebral. Siempre que el paciente se mantenga en normocapnia, los opioides producen un descenso moderado de la tasa metabólica cerebral y la presión intracraneal (11,86,87). Sin embargo, cuando los niveles de CO<sub>2</sub> aumentan, se produce una dilatación venosa cerebral que aumenta la presión intracraneal (96).

#### *1.2.5.2. Sistema respiratorio*

El efecto más peligroso es la depresión respiratoria generada por los agonistas puros de manera dosis dependiente relacionada con su acción sobre los receptores  $\mu$  y  $\delta$  de los núcleos bulbotuberciales del centro respiratorio, disminuyendo el volumen minuto a través de la frecuencia respiratoria, el volumen tidal o ambos (11,87,92). Durante la administración en el eje neuroaxial el mecanismo de inhibición de los centros respiratorios se realiza de manera directa e indirecta; en la primera por penetración aracnoidea, diseminación rostral a través del líquido cefalorraquídeo o a través de canales vasculares perimedulares; y en la segunda por captación vascular en el plexo venoso epidural o subaracnoideo. Esto provoca que en los opioides hidrofílicos haya una acción bifásica (primer pico por absorción vascular a los 30-90 minutos y segundo pico por propagación cefálica a través del espacio subaracnoideo a las 6-18 horas), mientras que en los opioides lipofílicos como el fentanilo no ocurre el pico tardío y la incidencia es llamativamente baja (0-0,02%) (97).

Cuando la administración es intravenosa la depresión respiratoria provocada por fentanilo es máxima a los 2-5 minutos, en comparación con morfina que puede tardar entre 15-



45 minutos, y puede persistir hasta 2-3 horas después desde su administración intravenosa en bolo simple (11,90). Se han descrito casos de rigidez de la pared torácica ocasionados particularmente con administración intravenosa rápida que pudieran complicar el cuadro ventilatorio (84,92,98).

El uso terapéutico de la disminución del impulso ventilatorio es la prevención de la hiperventilación inducida por dolor o ansiedad y la disminución de la disfunción respiratoria asociada al dolor (11).

Para prevenir la disminución de la ventilación debe tenerse en cuenta los factores de riesgo del paciente como son neonatos o edad avanzada, la obesidad mórbida, la enfermedad cardiopulmonar previa, la insuficiencia renal o hepática, el síndrome de apnea obstructiva del sueño, el uso de otros fármacos depresores o la tolerancia preoperatoria a opioides. Por otra parte, se debe valorar el tipo de opioide utilizado, la dosis, la tasa de infusión y el tipo de cirugía. Deberá ajustarse la dosis teniendo en cuenta que los opioides presentan un techo de acción a partir del cual aumentan los efectos adversos sin incrementar las propiedades analgésicas. Además se debe evitar la utilización concomitante de otros depresores del SNC o fármacos que provoquen apnea y aumentar la vigilancia postoperatoria. En caso de presentarse, estimular al enfermo, solicitar ayuda, preparar carro de vía aérea, ventilar con mascarilla facial, revertirse con naloxona intravenosa en perfusión hasta que revierta la sintomatología y, en casos refractarios, proceder a manejo invasivo de la vía aérea (11,97,99,100).

Por su parte, el fentanilo reduce la sensibilidad del centro respiratorio al  $\text{CO}_2$  y a la hipoxia y eleva el umbral apneico. Como resultado de la disminución en la ventilación alveolar, aumenta la presión parcial de  $\text{CO}_2$  y disminuye el pH sanguíneo y la presión parcial de  $\text{O}_2$  produciéndose acidosis respiratoria (87,97,101).

Si bien la morfina tiene propiedades antitusivas, el fentanilo por vía intravenosa produce tos en el 50% de los enfermos; especialmente en no fumadores, niños y asiáticos y cuando es

administrado en dosis altas, a rápida velocidad o por accesos venosos centrales (83). Si bien este efecto es transitorio y autolimitado, eleva la presión intraabdominal, intracraneal e intraocular y debería evitarse en determinadas patologías; como por ejemplo aneurismas cerebrales, malformaciones arteriovenosas, glaucomas agudos, heridas oculares penetrantes o aneurismas disecantes de aorta (83). Para disminuir este estímulo debería administrarse de manera pausada o con una dosis de cebado de 0,5 µg/kg o utilizarse lidocaína 1,5 mg/kg, ketamina 0,15 mg/kg, dexmedetomidina 0,5-1 µg/kg o dexametasona 10 mg previamente al opioide (83,102,103). Hay múltiples teorías con respecto al mecanismo de la tos: estimulación de receptores de adaptación rápida de la mucosa traqueobronquial, de fibras C del músculo liso traqueal y bronquial liberando bradiquininas, la rigidez muscular que podría causar aducción repentina de las cuerdas vocales y, en entredicho, la liberación de histamina ya que fentanilo raramente la provoca (83).

Algunos opioides liberadores de histamina pueden producir broncoconstricción. Sin embargo, el fentanilo, al presentar actividad antimuscarínica, antihistaminérgica y antiserotoninérgica, podría considerarse óptimo en pacientes con enfermedades broncoespásticas (11,65,86,96).

#### *1.2.5.3. Sistema cardiovascular*

A nivel cardiovascular es relativamente estable ya que se requieren altas concentraciones plasmáticas para generar disminución de la FC por acción vagal y de la tensión arterial por acción sobre el centro vasomotor y por vasodilatación arterial y venosa. A bajas concentraciones modifica levemente la pre y la poscarga, pero sin embargo controla eficazmente los aumentos de frecuencia cardíaca y de tensión arterial provocados por estímulos quirúrgicos importantes (laringoscopia, esternotomía, aortotomía, etc.) (86,87,104). Sin embargo, la hipotensión puede ser más trascendente en pacientes con vasoconstricción previa, con catecolaminas exógenas, tomadores crónicos de antihipertensivos que dependen del tono

simpático para mantener su estabilidad hemodinámica o con opioides liberadores de histamina que, como lo previamente reseñado, no es el caso de fentanilo (11,86).

Por su parte, aunque la bradicardia no es intensa, en pacientes premedicados con  $\beta$ -bloqueantes o calcioantagonistas la misma puede verse exacerbada. Clínicamente las alteraciones de la conducción cardíaca son raras, pero se han objetivado casos de disminución mediada por acción directa del fentanilo sobre la membrana de los miocardiocitos (11). No se han descrito cambios significativos en la contractilidad miocárdica ni en la circulación coronaria con el uso de este fármaco. Sin embargo, se lo ha asociado a preacondicionamiento isquémico y a proteger contra la isquemia mediante la disminución de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca, el aumento del tiempo de llenado diastólico y el antagonismo de la contracción coronaria inducida por acetilcolina (86,105,106).

#### *1.2.5.4. Aparato digestivo*

En el aparato digestivo causa náuseas y vómitos como resultado de la activación de los quimiorreceptores del área póstrema (87,92). También parece haber un componente vestibular ya que los cambios posicionales rápidos pueden inducir emesis (96). Estos síntomas se controlan con profilaxis antiemética con dexametasona, antagonistas serotoninérgicos como el ondansetron o la metoclopramida y antagonistas dopaminérgicos como el droperidol (11,87). Se ha comprobado que el uso concomitante de propofol reduce significativamente la incidencia de náuseas y vómitos inducidos por opioides (107).

Debido a su acción a nivel supraespinal y espinal y por acción periférica sobre los plexos mientéricos, aumenta el tono miógeno de todo el tracto gastrointestinal. Esto último se visualiza clínicamente como retraso del vaciamiento gástrico, estreñimiento y aumento de las presiones del tracto biliar con hipertonía del esfínter de Oddi (86,87,96). Sin embargo, este tipo de reacciones adversas, en conjunto con el prurito, son más frecuentes con la morfina que con el fentanilo y sus derivados (84).

Los cambios generados a nivel gastrointestinal, especialmente el retraso en el vaciamiento gástrico, pueden revertirse con naloxona o metoclopramida (11).

#### *1.2.5.5. Sistema endocrino*

El estrés se expresa con la liberación de hormona liberadora de corticotropina (CRH) y otras hormonas del locus ceruleus y el sistema nervioso autónomo. El aumento de estas hormonas promueve la inestabilidad hemodinámica y el catabolismo intraoperatorio, pudiendo aumentar la mortalidad perioperatoria. Mediante su capacidad de modular la nocicepción neuroaxial y las respuestas neuroendocrinas de manera central, los opioides son capaces de reducir la respuesta al estrés. El fentanilo puede prevenir la liberación de adenocorticotrofina, suprimir los aumentos del cortisol plasmático y atenuar la respuesta hipofisaria-suprarrenal al estrés quirúrgico (11).

#### *1.2.5.6. Otros efectos*

Debido a su acción inhibitoria sobre las vías inhibitorias del núcleo de Edinger-Westphal, los opioides producen miosis que puede ser contrarrestada por fármacos anticolinérgicos como la atropina (87,96). El prurito, en sus inicios asociado a liberación de histamina, está mediado por los MOR y, aunque es revertido por naloxona, no se recomienda su uso ya que también antagoniza el efecto analgésico. Se ha propuesto el uso concomitante de tenoxicam, droperidol, propofol o alizapride (11).

Los opioides pueden aumentar el tono muscular dependiendo de la dosis, la velocidad de la administración, el uso concomitante de óxido nítrico, la presencia de relajantes musculares y la edad del paciente. La rigidez comienza generalmente en el momento en que el paciente pierde la conciencia y puede traer complicaciones ventilatorias al disminuir la compliancia pulmonar, la capacidad residual funcional y el volumen corriente. El pretratamiento con

relajantes musculares no despolarizantes puede disminuir la incidencia y la severidad de la rigidez muscular (11,96).

Se han descrito casos de temblor postoperatorio al asociar opioides con anestésicos intravenosos o inhalatorios, especialmente con el uso de remifentanilo. Aunque el mecanismo del temblor no está totalmente claro, esto supondría un aumento del consumo de O<sub>2</sub> en un 200-500%. Por otra parte, la vasoconstricción asociada a la hipotermia aumenta las resistencias vasculares sistémicas y podría acarrear complicaciones graves como por ejemplo cardiopatía isquémica (108,109).

En el sistema urinario, los opioides aumentan el tono del musculo liso uretral y disminuyen la contractilidad del detrusor, resultando en retención urinaria, especialmente cuando son administrados por vía intratecal (11,87). El volumen de orina también puede verse afectado, ya que estos fármacos estimulan la secreción de hormona antidiurética (96).

#### 1.2.6.Efectos adversos

Una de las principales complicaciones en el uso de opioides es la rápida generación de tolerancia que se manifiesta por una disminución en la intensidad de la respuesta o por el acortamiento en la duración de la acción. Esto es más frecuente para las acciones depresoras que para las gastrointestinales. El fenómeno de tolerancia parece depender de mecanismos intracelulares (fenómeno posreceptor) más que de mecanismos de down-regulation (87).

El resto de reacciones adversas del fentanilo se deducen de sus acciones farmacológicas; como lo ya expuesto anteriormente, las náuseas y vómitos, la miosis, el estreñimiento, la retención urinaria y la depresión respiratoria. Es importante recalcar que los inhibidores de la monoaminoxidasa, los neurolépticos, los hipnóticos, el alcohol y las benzodiazepinas intensifican los efectos depresores aumentando la incidencia de efectos adversos (11).

#### *1.2.6.1. Abuso y dependencia*

Debido a sus efectos sobre el SNC, los opioides generan una alta tasa de dependencia física, lo que ha provocado que en la última década haya aumentado exponencialmente el consumo de los mismos, ya sean prescritos o adquiridos de manera clandestina.

Los factores de riesgo para una sobredosis de estos fármacos son el antecedente de desórdenes psiquiátricos, el uso concomitante de benzodiazepinas u otras drogas ilícitas, excarcelación reciente y prescripción de altas dosis o de fármacos de vida media larga. El fentanilo, que ha suplantado recientemente en Estados Unidos a la oxicodona como opioide de mayor abuso, siendo la droga que más se ha relacionado con depresión respiratoria en los consumidores. Esto sería consecuencia de la vasta gama de vías de administración, su alta potencia o ambas (110,111). Sumado a esto, los productores de drogas ilícitas y los distribuidores agregan fentanilo no farmacéutico a sus drogas para aumentar su potencia (90).

En caso de una sobredosis por opioides, además del manejo exhaustivo de la vía aérea, deberá administrarse naloxona (112). Deberá tenerse en cuenta que en un paciente que consume de forma crónica opioides por vía sistémica, su suspensión brusca o la administración de un antagonista desencadena una hiperactividad neuronal que se manifiesta con una intensa sintomatología de predominio simpático (87).

### **1.3. Midazolam**

La premedicación consiste en la administración de sustancias ansiolíticas, miorrelajantes o sedantes antes del ingreso del paciente a quirófano o previo a la inducción anestésica. El fin de la misma es disminuir el estado de ansiedad que genera la cirugía y provocar amnesia y así evitar el recuerdo desagradable acontecido.

Se han utilizado diferentes sustancias como premedicación, como por ejemplo benzodiazepinas, opioides, clonidina o betabloqueantes (timolol, propanolol) (113,114).

Las más utilizadas son las benzodiazepinas, especialmente el midazolam, debido a su rápido efecto de acción, corta vida media, buena capacidad ansiolítica, pocos efectos adversos, generación de amnesia anterógrada y bajo coste (115,116).

#### 1.3.1.Historia

En 1959 el químico polaco Sternbach sintetizó la primera benzodiazepina, llamada diazepam, que se comenzó a utilizar en la inducción anestésica a partir de 1965. Desde ese momento se generaron distintos metabolitos de la misma base molecular, creándose una amplia familia farmacológica de ansiolíticos y miorelajantes. En 1976 Fryer y Walser produjeron el midazolam, primera benzodiazepina hidrosoluble y cuyo uso principal fue la anestesia (117).

#### 1.3.2.Características químicas

El midazolam pertenece a la familia de las benzodiazepinas cuya característica principal es la presencia del anillo benzodiazepínico. La mayor parte de ellas presentan los nitrógenos del anillo en la posición 1 y 4 y, de acuerdo a las sustituciones por cloro, óxido nitroso, radical metilo o hidroxilaciones, se generan cambios en el espectro farmacológico relativo, la potencia farmacológica y las propiedades farmacocinéticas (117). Por ejemplo, el anillo imidazol del midazolam genera su estabilidad en solución y su rápido metabolismo (9).

Su peso molecular es de 362 Da (9). La solución de midazolam contiene 0,8% de cloruro de sodio, 0,01% de edetato de disodio y 1% de alcohol bencílico. El pH de la solución se ajusta a 3 con ácido hidroclicórico e hidróxido de sodio (117).

#### 1.3.3.Farmacocinética

El midazolam se administra por vía oral, parenteral (intramuscular e intravenosa), sublingual, nasal o rectal, con un alto metabolismo de primer paso hepático cuando se administra por vía enteral (8,92,96,118). Presentan una alta unión al sitio II de la albumina

humana (96%), siendo la fracción libre independiente de la concentración plasmática total (117,119).

Su distribución en el organismo sigue un modelo bicompartimental (96). Debido a su alta liposolubilidad, presenta una fase de distribución inicial muy rápida y reversible. Sin embargo, la fase de eliminación es lenta e irreversible ya que depende de la tasa de biotransformación (96,117,120). Es por esta razón que la semivida de eliminación no se relaciona necesariamente con la duración del efecto (117).

El metabolismo es hepático por CYP 3A4, el mismo que para los opioides, y se basa en reacciones de oxidación por oxidasas mixtas microsomales (N-desalquilación e hidroxilación) a hidroximidazolam (92,119). Si bien este último es un compuesto activo, rápidamente es conjugado con ácido glucurónico, formando compuestos inactivos que son excretados por orina (119). Según el valor de la semivida de eliminación, el midazolam está clasificado como una benzodiazepina de vida media corta con una vida media de 1,3-3,1 horas (9,117).

La oxidación es una vía susceptible a ser alterada por la edad, la enfermedad hepática, el alcoholismo o los inhibidores metabólicos como cimetidina, estrógenos, disulfiram, omeprazol, etc. (9,115). Los pacientes ancianos presentan menos receptores benzodiazepínicos, disminución del aclaramiento metabólico total, del volumen plasmático, de la capacidad de unión a proteínas y de la función del SNC. Por ende, la potencia del fármaco puede verse aumentada (96). Mientras que en los pacientes obesos que presentan un amplio volumen de distribución del fármaco en el tejido adiposo, las dosis de inducción deberán ser mayores debido a la rápida redistribución y la recuperación se verá enlentecida debido al alargamiento de la vida media de eliminación (9,96). En el fallo renal crónico y en los pacientes caquéticos, al disminuir las proteínas plasmáticas, se aumenta la fracción libre del fármaco y consecuentemente se puede prolongar el tiempo del efecto (96,119).



El tiempo transcurrido al efecto pico es de 30 a 60 segundos y la vida media de equilibrio entre la concentración plasmática y el efecto en el EEG es de aproximadamente 2 a 3 minutos y no se ve afectada por la edad (9).

#### 1.3.4.Farmacodinámica

Su acción se basa en facilitar la transmisión fisiológica inhibitoria del GABA sobre su receptor, a través de la fijación a un sitio específico de la subunidad y llamado receptor benzodiazepínico. Una vez que el fármaco se une a este sitio, genera un cambio conformacional en las subunidades que forman el canal de cloro. Como resultado, se aumenta la influencia del GABA sobre su sitio de acción, aumentando la apertura del canal de cloro e hiperpolarizando la célula (92,117,120). Hay autores que sugieren que las benzodiazepinas interfieren en la recaptación de GABA, aumentando su concentración e intensificando su efecto inhibitorio (96).

Se han descrito dos subtipos de receptores benzodiazepínicos mediante estudios de fijación con radioligandos con una distribución específica: el tipo I en la sustancia negra, capa molecular del cerebelo y lámina IV de la corteza; y tipo II en el hipocampo, el tubérculo cuadrigémino superior y las láminas I-III de la corteza. También se ha localizado un tercer receptor localizado en la mitocondria y relacionado con la síntesis de los esteroides, que podría explicar ciertas acciones hormonales propias de las benzodiazepinas (117).

Se ha estimado que una ocupación del receptor de las benzodiazepinas del 20% es suficiente para producir ansiolisis, mientras que la sedación se observa con una ocupación de entre 30 y 50% y la inconsciencia requiere que esta sea superior al 60% (9).

Las benzodiazepinas aumentan solo la frecuencia de apertura del canal. Contrariamente, los barbitúricos, además de interaccionar con su sitio específico, actúan sobre otros sitios del complejo y sobre otros canales. Como consecuencia, a concentraciones bajas prolongan el tiempo que el canal permanece abierto, y a dosis altas abren directamente el canal.

Es por esta razón que las benzodiazepinas no generan una activación del receptor superior a la que puede ser evocada por el propio GABA, presentando un índice terapéutico superior a los barbitúricos (117).

#### 1.3.5. Acciones farmacológicas

##### 1.3.5.1. *Sistema nervioso*

Todas las benzodiazepinas producen depresión dosis dependiente del SNC que varía entre la ansiolisis y la hipnosis. También pueden presentar acción amnésica, anticonvulsivante y relajante muscular a nivel central (92,120). Las diferencias radican en la potencia y la eficacia de las acciones farmacodinámicas de cada una.

El midazolam mantiene una ratio normal entre el flujo sanguíneo cerebral y la tasa metabólica cerebral de O<sub>2</sub> y mantiene estables los niveles de presión intracraneal (8,120).

Este fármaco también aumenta el umbral convulsivo de los anestésicos locales y, en ratones, disminuye la tasa de mortalidad de la intoxicación provocada por ellos. Además, junto con diazepam, presenta un efecto protector dosis dependiente contra la hipoxia cerebral y puede presentar actividad anticonvulsivante. Debido a su vida media corta, no se emplea como tratamiento crónico de primera línea, pero puede ser utilizado para detener convulsiones intraoperatorias con causa desencadenante conocida como las observadas en las craneotomías o después de una terapia electroconvulsiva (9).

El midazolam no solo es utilizado para la ansiolisis, sino como sedante en situaciones que requieran amnesia puntual (acto quirúrgico) o prolongada (unidad de cuidados intensivos). Para este último caso se debe tener en cuenta que el uso de perfusiones durante un tiempo prolongado aumenta la concentración de metabolitos activos aumentando el tiempo de disipación del efecto una vez retirada la infusión (9).

Para la inducción anestésica, la dosis, la velocidad de inyección, el grado de premedicación, la edad del paciente, el riesgo anestésico según la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) y el uso de otros fármacos concomitantes influyen la rapidez de acción del midazolam. La dosis habitual para pacientes jóvenes y sanos es de 0,2 mg/kg administrados en 5 a 15 segundos. Por el contrario, en pacientes mayores de 55 años o aquellos con ASA superior a III requieren aproximadamente 20% menos de esa dosis (9). Para utilizarlo como coinductor con otros fármacos anestésicos, esa dosis se reduce a menos de 0,1 mg/kg debido a la sinergia que presenta con opioides y otros hipnóticos como propofol (9).

La relajación del músculo esquelético mediada centralmente, puede contribuir al colapso de la musculatura o a la obstrucción de las vías respiratorias y a la pérdida de la permeabilidad de la vía aérea (92).

Si bien el midazolam no posee propiedades analgésicas, potencia notablemente la acción de los opiáceos (120).

#### *1.3.5.2. Sistema respiratorio*

El midazolam produce una disminución en la ventilación mediante la inhibición de la respuesta ventilatoria al CO<sub>2</sub> (92,120). El pico de acción de la depresión respiratoria es rápido (3 minutos) y se mantiene durante 1 a 2 horas. Mientras más veloz es la administración del fármaco, menor es el tiempo de inicio de la depresión ventilatoria máxima (9).

En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica la depresión respiratoria es más pronunciada y duradera (96). Lo mismo ocurre cuando el midazolam se utiliza conjuntamente con opioides, aun cuando los dos fármacos actúan sobre diferentes receptores (sinergia farmacológica). Algo similar ocurre cuando se asocia el uso de midazolam con anestesia espinal, lo que requiere vigilancia respiratoria estricta (9).

#### *1.3.5.3. Sistema cardiovascular*

Las benzodiazepinas en general son fármacos hemodinámicamente estables debido a que preservan los mecanismos reflejos homeostáticos. El midazolam causa un leve descenso de la presión arterial dosis dependiente, como resultado de una disminución de las resistencias vasculares sistémicas por un aumento en la capacitancia venosa y la disminución del retorno venoso (92,120). Sin embargo, es un fármaco seguro para la inducción anestésica, aún en pacientes con estenosis aortica severa. Esto es debido a que mantiene la frecuencia cardiaca, las presiones de llenado ventriculares y el gasto cardiaco. Se han descrito casos en los que midazolam y diazepam produjeron un efecto tipo nitroglicerina, disminuyendo la presión de llenado del ventrículo izquierdo y aumentando el gasto cardiaco (9).

El estrés quirúrgico y de la intubación orotraqueal no se bloquean con midazolam. Para ello debe asociarse con opiáceos. Esta combinación presenta efectos sinérgicos que generan mayor caída de la presión arterial que cada fármaco en solitario (9). El mecanismo de esta sinergia no está completamente aclarado, pero se encuentra en probable relación con la reducción del tono simpático y con la hipótesis de que el midazolam disminuye la concentración de catecolaminas plasmáticas (96).

#### *1.3.5.4. Aparato digestivo*

Numerosos estudios han remarcado que las benzodiazepinas, en especial el midazolam, previenen las náuseas y vómitos postoperatorios (114,121). Los mecanismos postulados que explicarían el efecto antiemético son: efectos inhibidores similares a la glicina, mejoría de los efectos inhibitorios del GABA, inhibición de la liberación de dopamina y aumento de inhibición de la dopamina, mediada por adenosina en la zona de activación del quimiorreceptor (115).

#### *1.3.5.5. Sistema endocrino*

Al disminuir la respuesta al estrés emocional y físico, sin aumentar la adenocorticotrofina (ACTH) ni las betaendorfinas, no modifica los valores de cortisol (120).

#### *1.3.6.Efectos adversos*

##### *1.3.6.1. Sistema nervioso*

Las reacciones adversas más frecuentes se deben al desajuste de la dosis en relación con el efecto que se desea conseguir. Aparece sedación, somnolencia, ataxia, disartria, incoordinación motora e incapacidad de responder de manera verbal o con movimientos a diferentes estímulos. Es por esta razón que disminuye la capacidad para conducir vehículos (117).

A pesar de que causan depresión central, en ocasiones pueden producir reacciones excitatorias paradójicas, por desinhibición o fenómenos ansiosos por efecto rebote, que son más frecuentes en los extremos de la vida y en pacientes consumidores crónicos de benzodiazepinas (92,117,120).

##### *1.3.6.2. Sistema respiratorio*

A dosis terapéuticas, raramente ocasiona apnea. Sin embargo, puede producir depresión respiratoria grave, sobre todo cuando se administra por vía intravenosa rápida y se asocia a otros depresores del SNC como alcohol, anestésicos u opiáceos (92,117). Adicionalmente, la relajación de los músculos intercostales y/o la reducción a la respuesta a los cambios de CO<sub>2</sub> puede contribuir a la gravedad de la depresión respiratoria (95).

##### *1.3.6.3. Sistema cardiovascular*

Tras la administración intravenosa rápida y de dosis altas, puede desencadenar hipotensión transitoria (117).

#### *1.3.6.4. Tolerancia y dependencia*

La administración prolongada y de dosis altas, genera tolerancia y afecta principalmente a los efectos sedantes y anticonvulsivantes. Esta tolerancia es cruzada con la del alcohol y otros sedantes (9,117).

El mecanismo de la tolerancia no está completamente definido, parece estar relacionado a una disminución de la unión de la benzodiazepina con el receptor (down-regulation) (9).

Puede provocar dependencia psicológica y física, incluso a dosis bajas, con un síndrome de abstinencia que se instaura lentamente. La sintomatología resulta difícil de diferenciar con una recaída del cuadro ansioso original y es más intensa cuanto mayor haya sido la dosis y el tiempo de utilización. Es por esta razón que se aconseja no prolongar el tratamiento más allá de 4 semanas utilizando la dosis mínima eficaz (117).

#### **1.4. Target controlled infusion (TCI) o administración guiada por objetivos**

El objetivo principal de la administración de fármacos en la anestesia es la capacidad de obtener y mantener un óptimo equilibrio entre el estado clínico y el efecto terapéutico de los medicamentos. La exactitud de la administración es esencial para una anestesia efectiva con el menor riesgo de efectos adversos. En la práctica clínica habitual los anestésicos se administran predominantemente siguiendo las dosis recomendadas en guías o fichas técnicas, ignorando la amplia variabilidad farmacocinética y farmacodinámica interindividual (122).

El TCI tiene la finalidad de individualizar la dosis mediante la aplicación de infusiones controladas por computadora, actualizadas continuamente y basadas en modelos matemáticos, en la retroalimentación de los efectos clínicos o, en casos de que estos últimos no sean cuantificables, en medidas sustitutas cuidadosamente seleccionadas (122).

De esta forma, la concentración plasmática objetivo se convierte en una infusión de velocidad variable que se ajusta en el tiempo en función del modelo farmacocinético. En el caso del propofol, después de un bolo inicial que ocupa el compartimento central, la infusión tiene la finalidad de suplir la distribución. Una vez que se equilibran los compartimentos de alto flujo y los tejidos profundos, el objetivo de la infusión es sustituir la eliminación. La velocidad de la perfusión es influida por el volumen central (que depende del sexo y la edad del individuo) y el aclaramiento desde el mismo (123).

En la utilización de esta técnica el anestesiólogo introduce variables poblacionales como edad, peso, talla y sexo y fija el efecto clínico deseado para mantener ya sea la profundidad de la hipnosis como la analgesia. El programa calcula autónomamente la tasa de administración optima, basada en los valores de la variable a controlar, el punto de ajuste y los modelos internos de la dosis-respuesta esperada (124,125).

El uso del TCI no requiere un conocimiento exhaustivo de los cálculos matemáticos de las bombas de infusión, pero si se debe tener claro que cada fármaco requiere un propio modelo farmacocinético (124). La droga más investigada es el propofol con más de cinco modelos diferentes (Marsh, Schnider, Kataria, Schuttler, Cortínez, Absalon, etc.) (27,122,125-127). También se han diseñado modelos para remifentanilo y sufentanilo (124).

La principal limitación del TCI, además del precio de los sistemas de administración, es que los estudios farmacocinéticos se realizaron sobre voluntarios sanos y que deberá adaptarse el modelo al entorno clínico de cada paciente, eligiendo el fármaco óptimo para cada caso (124).

### **1.5. Sinergia farmacológica**

La interacción farmacológica se refiere a que al administrar dos fármacos conjuntamente, uno genera cambios cuanti o cualitativos sobre el efecto de otro (6). De esta forma podemos encontrar cuatro tipos de interacciones entre los fármacos (27,128,129):

- Interacción cero: el efecto final de la administración es igual a la suma de los efectos individuales de los agentes. Esto implicaría que no hay una interacción per se, sino que cada droga ejerce su acción sin influenciar sobre la otra.
- Interacción supraaditiva o sinergia: el efecto final es mayor al obtenido de manera individual.
- Interacción infraaditiva: el efecto de la combinación es menor a la suma de los efectos individuales.
- Antagonismo: el efecto de la combinación es menor al efecto de uno de los constituyentes debido a que el otro ejerce una acción antagónica sobre uno o más efectos del primero.

Entonces, entendemos sinergia o potenciación como la interacción farmacológica que ocurre al administrar simultáneamente dos fármacos con diferente mecanismo de acción, obteniendo un efecto superior a la suma de los efectos individuales de cada uno. Esta puede presentar carácter farmacodinámico o farmacocinético. En el primer caso, la interacción se genera en receptores farmacológicos, en procesos moleculares consecuencia de la activación de los receptores y/o en sistemas fisiológicos. Mientras que a nivel farmacocinético se altera la absorción, la distribución, la redistribución, el aclaramiento o la excreción, aumentando la concentración del fármaco en el sitio de acción (6,130). En los agentes anestésicos, estas interacciones farmacocinéticas ocurren principalmente debido a que, los cambios hemodinámicos que producen, modifican la distribución y el aclaramiento. Además, se ve alterada la unión a proteínas y el metabolismo, debido a la inducción o inhibición enzimática producida por los mismos (42).

El efecto de la administración de fentanilo en la farmacocinética del propofol es controvertido. Los primeros estudios de propofol realizados en los años 80 plantean que el uso concomitante con fentanilo reduce el volumen de distribución y el tiempo medio de eliminación



del hipnótico, además de disminuir el aclaramiento en casi un tercio (12,131). Algunos autores sugieren que el fentanilo reduce las tasas de aclaramiento corporal total e intercompartimental, aumentando el volumen del compartimento central (33). Mientras que otros estudios, realizados en gatos, describen que el metabolismo de primer paso pulmonar del propofol se reduce cuando existe premedicación con fentanilo (132). En contraposición, otros investigadores afirman que la única variable que alteraría la farmacocinética y la farmacodinámica del propofol es el tipo de opioide y la duración de la infusión, alegando que es remifentanilo quien disminuye en mayor medida el volumen del compartimento central (31,42,133,134).

La sinergia se ha descrito también de manera inversa, observándose un aumento de las concentraciones plasmáticas de los opioides como el alfentanilo frente a la presencia de propofol. Esto indica que este último disminuiría el aclaramiento y la eliminación del opiáceo por inhibición del CYP P450 (22,27,133). Similares resultados se observaron con fentanilo y sufentanilo ya que utilizan vías metabólicas similares (42). Sin embargo, la glucuronidación es una vía metabólica muy fuerte e incluso algunos inhibidores potentes de la glucuronosiltransferasa son incapaces de modificar significativamente el aclaramiento de este anestésico intravenoso. Es por ello que se ha sugerido que esta alteración del aclaramiento podría, también, estar relacionada con los cambios hemodinámicos y la disminución del flujo sanguíneo hepático provocados por el hipnótico (22).

En general, la sinergia entre el fentanilo y el propofol potenciaría sus efectos terapéuticos. Sin embargo, las asociaciones de fármacos no siempre acarrearán un beneficio terapéutico ya que pueden originar efectos adversos por exceso o presentar una respuesta insuficiente por defecto (6). Billard V et al. afirman que, al ser comparado con la administración individual de propofol, el máximo descenso en la presión arterial se observa cuando se suministra conjuntamente con fentanilo. Esta caída tensional podría contrarrestarse con una

disminución de las dosis utilizadas o con estímulos dolorosos como la intubación orotraqueal (57). Por su parte, Vuyk J et al. sostienen que mediante la asociación con fentanilo y la consecuente reducción de la dosis de propofol en la inducción, se disminuye la respuesta hipertensiva a la intubación. Pero, una vez que se ha controlado la vía aérea y ha desaparecido la descarga adrenérgica provocada por la laringoscopia, se agravaría el deterioro hemodinámico (42).

Otro efecto adverso que podría verse potenciado con la administración conjunta de propofol y opioides es la reducción de la FC; pudiendo llegar a bradicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular e incluso eventos de asistolia en adultos y niños, en especial cuando se utiliza con fentanilo y vecuronio (58).

Entre los opioides y las benzodiazepinas también existe una relación supraaditiva ya que los estudios revelan que, tanto las acciones cardiovasculares como las respiratorias, se ven alteradas cuando se administran ambos fármacos concomitantemente (11).

Respiratoriamente se ha comprobado que la relación sinérgica entre el fentanilo con el propofol y el midazolam genera efectos depresores sobre la actividad nerviosa frénica, alterando en consecuencia la capacidad diafragmática y disminuyendo la ventilación alveolar (135).

A nivel cardiovascular, aun cuando la función ventricular se ve preservada, se observa una disminución más marcada de la presión arterial, el índice cardíaco, la frecuencia cardíaca y las resistencias vasculares sistémicas que cuando los fármacos se administran de manera individual (11).

#### **1.6. Índice biespectral (BIS)**

La neuromonitorización intraoperatoria con electroencefalografía fue descrita por primera vez por Berger en 1933, quien descubrió un patrón de electroencefalograma (EEG)

comparable con las diferentes etapas del sueño durante una anestesia general con fenobarbital (136). Sin embargo, no fue hasta 1996 que la FDA aprobó el monitor de BIS para su comercialización como monitor no invasivo del efecto anestésico en el cerebro (137).

El BIS es un parámetro de EEG complejo que fue desarrollado y patentado por Aspect Medical System con la finalidad de ayudar en la dosificación y acelerar los tiempos de recuperación después de la anestesia general (136). Está compuesto por una combinación de dominio de tiempo, dominio de frecuencia y componentes espectrales de orden superior derivados de datos clínicos de distintos pacientes, para deconstruir el EEG a través de la transformación de Fourier (137,138).

El BIS consta de la colocación de electrodos en la frente que registran la actividad cortical, especialmente del giro frontal superior e inferior. Los potenciales registrados se relacionan con la actividad de las neuronas piramidales corticales y el ritmo corresponde a las interacciones neuronales entre región cortical y subcortical (136). También puede colocarse en el puente de la nariz en caso de que la cirugía ocupe la zona frontal (138,139).

El EEG procesado provee un número de fácil interpretación que va del 0 al 100 indicando la profundidad anestésica: valor de 0 indica ausencia de actividad eléctrica cerebral, <40 estado hipnótico profundo, 40-60 anestesia general, 60-80 sedación ligera/moderada y 80-100 vigilia (140-142). El objetivo durante la anestesia general es entre 40 y 60, lo que indica una baja probabilidad de que el paciente esté consciente (143). No obstante, estos índices de número único han sido considerados por algunos autores como poco fiables en la práctica clínica ya que no tienen en cuenta la contaminación generada por artefactos inherentes al paciente (edad, actividad muscular, movimiento ocular, metabolismo cerebral, flujo sanguíneo cerebral, saturación de O<sub>2</sub>, hipo/hipercapnia, niveles de glucosa, etc.) o externos como el fármaco anestésico utilizado, las corrientes eléctricas o el poco contacto del electrodo con la piel (136,140,143).

En los últimos años, los parámetros de BIS han sido modificados en base a nuevos datos de respuesta electroencefalográfica a los nuevos fármacos anestésicos o a combinaciones de los mismos, incorporándose nueva tecnología de recogida de señales y de rechazo de ruido (137). Por esto se incluyó en el monitor la tasa de supresión que muestra el porcentaje de tiempo en el último minuto que el EEG ha permanecido isoelectrico (144). También se incluyó la medición del electromiograma (EMG) debido a que algunos autores demostraron que la relajación muscular, ya sea con relajantes despolarizantes o no, produce un descenso del valor del BIS dependiente del nivel anestésico y del estímulo nocivo, que tiene que ser ponderado en el valor final del mismo (138,145,146).

A pesar de esto, se ha comprobado que, debido a los diferentes mecanismos de acción farmacológicos, las ondas del EEG difieren dependiendo del agente utilizado (136). Durante la inducción, el propofol genera enlentecimiento progresivo del EEG que se traduce en disminución de los valores del BIS. Mientras que con el sevoflurano se observa una progresión paradójica y bifásica: hay un enlentecimiento progresivo y posteriormente una aceleración de las frecuencias encefalográficas con signos epileptoides (145).

Muchos estudios han encontrado una relación inversamente proporcional entre los niveles de BIS y la concentración plasmática de fármacos como propofol (147) o anestésicos inhalados (desflurano, sevoflurano e isoflurano) (148,149). En contraposición, la ketamina aumenta los valores de BIS probablemente debido a su efecto positivo sobre la tasa metabólica cerebral y al aumento de la actividad de ondas theta (138).

El óxido nitroso también ha sido asociado a efectos conflictivos con los monitores de profundidad anestésica, ya que cuando se asocia con sevoflurano se observa reducción del valor de BIS y cuando se utiliza concomitantemente con propofol no genera cambios reseñables. Esto ha sido explicado por el efecto de segundo gas y por una mejoría de la antinocicepción, más que

como un efecto hipnótico primario. Por su parte los opioides no se han relacionado a cambios específicos en el EEG (146).

Los anestesiólogos valoran su utilidad debido a que disminuye el riesgo de despertar intraoperatorio y los tiempos hasta la extubación, la orientación temporoespacial y el alta de la unidad de cuidados postanestésicos (150). Muchos estudios han evaluado la correspondencia entre valores bajos de BIS intraoperatorios prolongados en el tiempo y la ocurrencia de delirio postoperatorio en ancianos (136,151-153), la mortalidad postoperatoria (formando parte de la tríada “triple low”: presión arterial, concentración alveolar mínima – CAM – y BIS bajos) (138,154-156) y la aparición de náuseas y vómitos postoperatorios (150).

Además, se ha estudiado su aplicación para determinar los niveles óptimos de sedación en unidades de cuidados intensivos, para predecir el resultado después de parada cardíaca o lesión cerebral traumática, para guiar la terapia de supresión cerebral en el estatus epiléptico o la hipertensión intracraneal resistente al tratamiento (138).

# **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## **2. HIPÓTESIS**

La hipótesis de este trabajo es que la dosis de propofol necesaria para alcanzar la profundidad anestésica óptima podría disminuirse si se esperan dos minutos desde la administración de fentanilo, evitándose así la hipotensión en la preintubación y la hipertensión posterior a la misma.

## **3. OBJETIVOS**

### **3.1. General**

Determinar si al aumentar el tiempo transcurrido entre la administración de fentanilo y el propofol y disminuir la dosis de este último, se producen menos cambios hemodinámicos relacionados con la intubación orotraqueal.

### **3.2. Específicos**

- Valorar si la edad del enfermo es un factor determinante en las variaciones hemodinámicas dependientes del tiempo-dosis.
- Evaluar las variaciones hemodinámicas tras la inducción anestésica según la dosis de propofol y el tiempo desde la administración de fentanilo.
- Determinar si los pacientes hipertensos y aquellos en tratamiento con antihipertensivos o fármacos reguladores de la frecuencia cardíaca sufren mayores variaciones hemodinámicas durante la inducción anestésica.
- Analizar si al prolongar el tiempo desde la administración de fentanilo se retrasa el momento hasta alcanzar la profundidad anestésica óptima.
- Determinar si la premedicación con benzodiazepinas altera el tiempo en alcanzar la hipnosis.





# **PACIENTES Y MÉTODOS**



## **4. PACIENTES Y METODOS**

### **4.1. Población de estudio**

Este trabajo se realizó en pacientes adultos que requirieron anestesia general con intubación orotraqueal en el Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Clínica (CEIC) del hospital a fecha 26 de octubre de 2017 solicitando consentimiento informado escrito (Acta 09/17 – Código 46/17) (anexo 1 y 2) y la recolección de datos inició el 1 de noviembre de 2017 hasta octubre de 2018.

#### **4.1.1. Criterios de inclusión**

- Mayores de 18 años.
- Candidatos a anestesia general con intubación orotraqueal.
- Anestesia realizada por el mismo anesthesiólogo.
- Aceptación de la participación y firma de consentimiento informado.

#### **4.1.2. Criterios de exclusión**

- Cirugía cardíaca.
- Pacientes hemodinámicamente inestables: tensión arterial sistólica  $\leq 90$  mmHg o media  $\leq 60$  mmHg acompañadas de signos clínicos de bajo gasto cardíaco (alteración del estado de consciencia, diuresis  $< 0,5$  ml/kg/h, saturación venosa  $< 60\%$  con saturación arterial normal o lactato  $> 3$  mmol/l) (157).
- Riesgo aumentado de broncoaspiración: ausencia de ayuno de 6 horas para alimentos sólidos y 2 horas para líquidos claros o presencia de patologías que implicaran una ausencia de vaciamiento gástrico (estómago de retención, obstrucción intestinal, íleo paralítico, etc.).
- Vía aérea difícil conocida, inesperada o con predictores de la misma.
- Manejo de vía aérea con otros dispositivos supraglóticos.

- Alergia conocida a fármacos anestésicos (relajantes musculares, hipnóticos, etc.), huevo o proteínas de la soja.
- Fallos técnicos en la monitorización.

#### 4.2. Tamaño muestral

El cálculo del tamaño muestral se realizó considerando una diferencia de medias esperada de 5, con desviación estándar esperada de 22, nivel de confianza de 95% y potencia de 80%. Se estimó que se requería un mínimo de 27 pacientes para cada grupo de estudio (n=162). Estimando una posible pérdida del 15%, se decidió elevar el número de pacientes a 192. Se asignó números de identificación consecutivos y se aleatorizó la muestra con Randomizer.org en seis grupos (tabla 1) de 32 pacientes cada uno. Teniendo en cuenta que la agrupación fue previa a la recogida de datos, no se aleatorizó la edad, el sexo o el ASA.

*Tabla 1. Grupos de estudio.*

Grupo	Tiempo a propofol (min)	Dosis de propofol (mg/kg)
1	2	2
2		1,5
3		1
4		2
5	1	1,5
6		1

#### 4.3. Diseño del estudio

Llevamos a cabo un ensayo clínico, prospectivo y aleatorizado. Los pacientes fueron reclutados de manera consecutiva desde el día de inicio de la recogida de datos hasta alcanzar los 192 pacientes.

#### 4.4. Protocolos de actuación

El día de la cirugía se comprobó que el enfermo presentara los consentimientos informados firmados y que se hubieran cumplido las indicaciones de suspensión o

administración de su medicación habitual indicada por el anestesiólogo que valoró el preoperatorio para las cirugías programadas.

Se monitorizó al enfermo con electrocardiograma de 5 derivaciones, pulsioximetría, manguito de presión arterial no invasiva a monitor Dräger Infinity Delta y BIS vista (Covidien Complete Monitor System P/N 185-0151, 2016, EEUU).

En caso de que el paciente no tuviera un acceso venoso canalizado previamente, ya sea en el Servicio de Urgencias o en la planta de hospitalización, se procedió a colocación de una cánula venosa de calibre variable según el tipo de intervención (Braun Introcan Safety de 22-18 gauge) en las venas del dorso de la mano.

En los casos en que el paciente expresó verbalmente la ansiedad, presentaba diagnóstico previo de síndrome ansiosodepresivo, era consumidor crónico de benzodiazepinas o presentó signos clínicos de ansiedad como taquicardia sinusal, sudoración, lagrimeo, etc.; se premedicó con 0,02 mg/kg de midazolam intravenoso.

Sin realizar carga previa de fluidos, pero con una perfusión de solución fisiológica 0,9% a 100 ml/h, se procedió a preoxigenación a través de mascarilla facial (Intersurgical Complete Respiratory System) con O<sub>2</sub> al 100% hasta que la fracción espirada de O<sub>2</sub> en el analizador de gases del respirador (Dräger Primus, Alemania) superara 80%. Una vez alcanzado este punto se procedió a la administración de fentanilo 2 µg/kg intravenoso y según el grupo al que perteneciera el individuo (1, 2 y 3 o 4, 5 y 6) se dejaron transcurrir 2 o 1 minuto respectivamente hasta la administración del hipnótico (figura 2).

Según el grupo correspondiente se administraron 1, 1,5 o 2 mg/kg de propofol, previa administración de lidocaína intravenosa 0,5 mg/kg, y se determinó el tiempo transcurrido hasta que el BIS descendió por debajo de 60. Cuando transcurrieron dos minutos y el BIS no superó el nivel de hipnosis o cuando lo superó, pero luego sus niveles ascendieron por encima del valor

de corte, se administró una dosis extra de 0,5 mg/kg de propofol. Posteriormente se administró rocuronio 0,6 mg/kg y se mantuvo con ventilación manual hasta la intubación orotraqueal con laringoscopio de pala Mackintosh #3-4, conexión a ventilación mecánica en modo volumen control con 8 ml/kg de volumen corriente y comprobación por capnografía de la correcta colocación del tubo endotraqueal.

En los casos en que se constatará hipotensión: TAS < 90 mmHg o caída de la misma > 30% o tensión arterial media (TAM) < 60 mmHg, se administraron DVA (efedrina o fenilefrina a criterio del operador). La bradicardia se definió como una FC < 50 lpm o una caída de la misma superior a 30%, y en su presencia se administró atropina 0,1 mg/kg en bolo intravenoso.

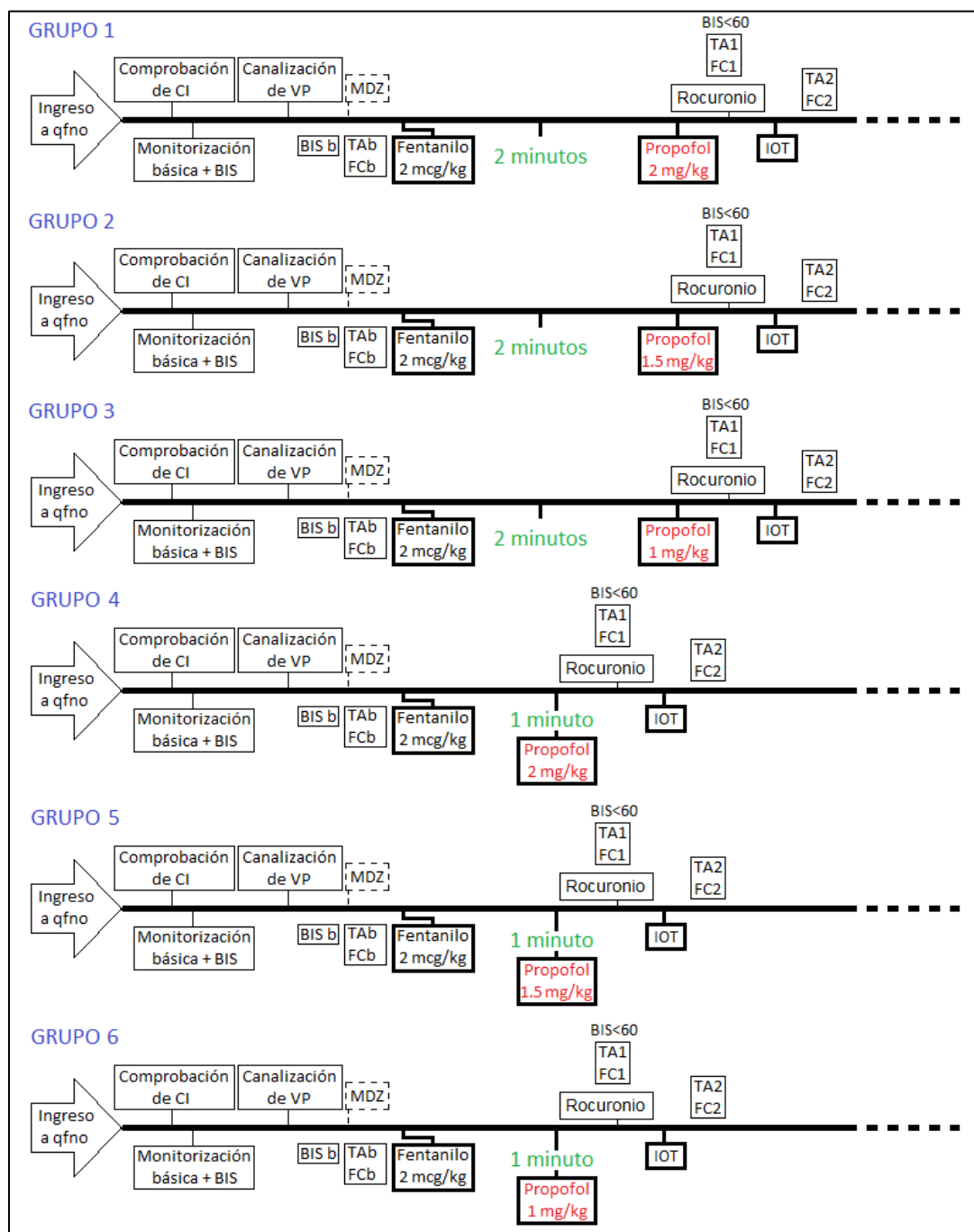


Figura 2. Procedimiento según el grupo de estudio. qfno: quirófano. CI: consentimiento informado. VP: vía periférica. MDZ: midazolam. BIS: índice bispectral. TA: tensión arterial. FC: frecuencia cardíaca. IOT: intubación orotraqueal. b: basal o preinducción. 1: preintubación. 2: postintubación.



#### **4.5. Variables de estudio y técnicas de obtención**

Los datos se recolectaron de manera manual (anexo 3), consignándose el número de identificación del enfermo (1-192), la edad, el sexo, el peso, el ASA, la urgencia o no de la cirugía, la prescripción previa de opioides, antihipertensivos o bloqueantes adrenérgicos o de los canales del calcio. Los parámetros hemodinámicos (TAS, tensión arterial diastólica -TAD - y FC) fueron asentados de la siguiente forma: el valor basal de preinducción (TASb, TADb y FCb) se registró antes de la administración de fentanilo y después de la premedicación en los casos en que esta se utilizó, el valor de preintubación (TAS1, TAD1 y FC1) se anotó después de la administración del propofol y una vez que el BIS hubiese bajado de 60 y, por último, el valor de postintubación (TAS2, TAD2 y FC2) se registró 15 segundos después de la colocación del tubo endotraqueal. También se apuntaron los valores basales de BIS previo a la premedicación, el tiempo en segundos que tardó este valor en bajar de 60, si se precisó de dosis extra de hipnótico o DVA. La TAM preinducción, preintubación y postintubación (TAMb, TAM1 y TAM2 respectivamente) se calcularon mediante la fórmula  $TAM = (TAS + 2TAD) / 3$ .

Para el cálculo del porcentaje de reducción de la tensión arterial basal respecto de la preintubación (b-1), se utilizó la fórmula:  $100 - (TA1 \times 100 / TAB)$ . En el caso de las comparaciones entre la pre y la postintubación (1-2) y entre la basal y la postintubación (b-2), se reemplazaron las variables correspondientes obteniéndose:  $100 - (TA2 \times 100 / TAB)$  para el primero y  $100 - (TA2 \times 100 / TA1)$  para el segundo caso. El mismo proceso fue aplicado para el cálculo del porcentaje de reducción de la frecuencia cardíaca.

#### **4.6. Métodos estadísticos**

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa Statistical Package for Social Sciences (IBM SPSS Inc., EE.UU.) versión 22 para Windows. Para la estadística descriptiva se utilizaron índices de tendencia central y de dispersión para las variables cuali y cuantitativas. Los intervalos de confianza fueron estimados con un nivel de confianza de 95%.

La edad, peso, BIS, tiempo a BIS menor de 60, tensión arterial, FC y los porcentajes de reducción de las dos últimas fueron tratadas como variables cuantitativas continuas. Las variables restantes, como el sexo, riesgo ASA, cirugía urgente, consumo de opioides, antihipertensivos, betabloqueantes o bloqueantes cálcicos, uso de premedicación, uso de DVA y necesidad de dosis extra de propofol se consideraron variables cuantitativas dicotómicas. Los grupos de estudio y las agrupaciones por edad se trabajaron como variables categóricas.

Para la estadística inferencial, se evaluó en primer lugar la normalidad de la muestra con el test de Kolmogorov-Smirnov y, en caso de presentar distribución normal, los resultados se expresaron como media aritmética ( $\bar{x}$ ) y desviación estándar (DS). En los casos que mostraron ausencia de normalidad, se expresaron los datos en mediana (M) y rango intercuartílico (RIC). Para variables cuantitativas, si los datos presentaban una distribución normal, se utilizó test de T de student. En los casos en que no presentaran criterios de normalidad, U de Mann-Whitney. En variables cualitativas se usó Chi-cuadrado y test exacto de Fisher en caso de que más del 20% de las frecuencias esperadas en las tablas tuvieran valor menor de 5. Por último, para comparaciones de variables cualitativas con cuantitativas, ANOVA o Kruskal-Wallis.



# **RESULTADOS**



## 5. RESULTADOS

En el período de 12 meses se estudiaron 192 pacientes mayores de 18 años, programados para cirugía no cardíaca, electiva o urgente. De ese total se excluyeron 6 pacientes: uno de ellos presentaba riesgo aumentado de broncoaspiración previamente no informado, dos fueron vías aéreas difíciles no conocidas, uno requirió más de una dosis extra para alcanzar el valor de BIS menor a 60, en uno de ellos se apagó el monitor después de haber administrado el opioide y en el último se decidió colocación de mascarilla laríngea en vez de intubación orotraqueal. La exclusión de estos enfermos originó una muestra de 186 pacientes con un rango de entre 21 y 95 años (figura 3).

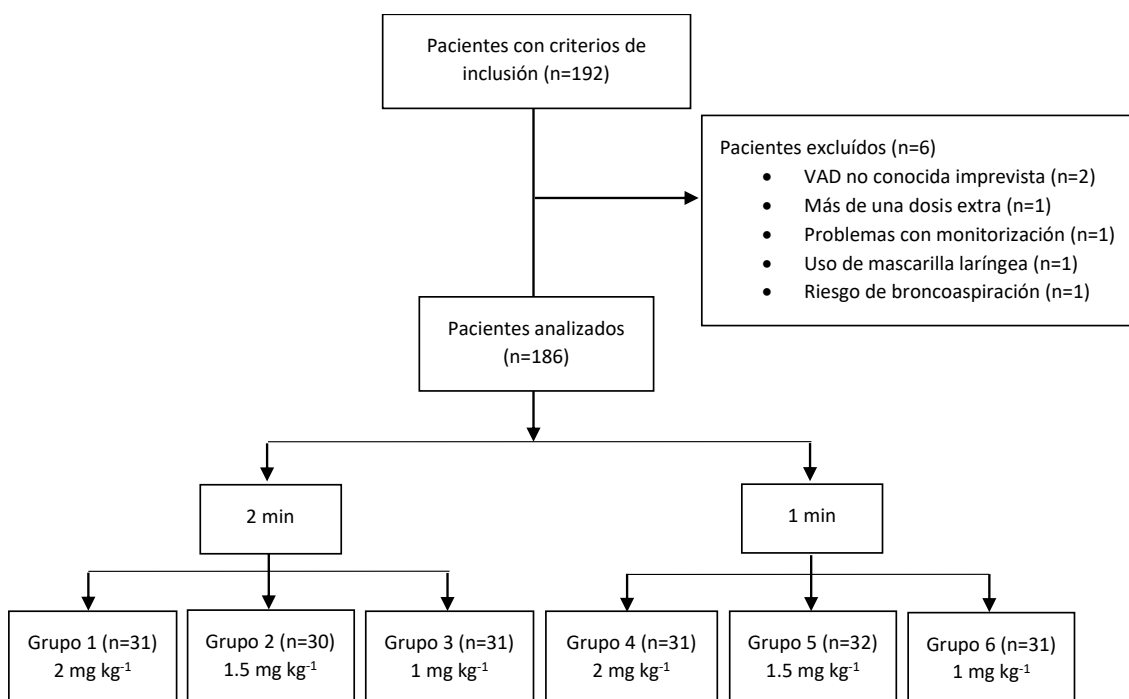


Figura 3. Diagrama de flujo de pacientes estudiados. VAD: vía aérea difícil. n: tamaño muestral.

### 5.1. Análisis descriptivo de la muestra

La edad media de la muestra total fue de  $60 \pm 18$  años, con un 59% mayor de 55 años. El peso medio fue de  $72 \pm 15$  kg. De los 186 pacientes estudiados, 95 (51%) fueron mujeres, 111 (60%) presentaba riesgo anestésico bajo y solo 22 (12%) fueron cirugías urgentes. Respecto de las patologías clínicas de la muestra, 81 enfermos (43%) eran hipertensos, de los cuales el 78%

se encontraban en tratamiento antihipertensivo y el 63% en tratamiento regulador de la FC. El consumo previo de opioides estaba presente en 9 pacientes (5%) y quienes recibieron premedicación fueron 25 (13%).

Los grupos de dosis de propofol (1, 1,5 y 2 mg/kg) se conformaron por 62 pacientes cada uno, mientras que los grupos de tiempo incluyeron 94 en el de 1 minuto y 92 en el de 2 minutos. La necesidad de DVA se presentó en 10 individuos (5%) y la de dosis extra de propofol en 33 (18%).

La tabla 2 muestra las diferencias demográficas y clínicas de los diferentes grupos de estudio. La edad, el sexo, el peso y el ASA (valorando este último como riesgo bajo: I-II y alto: III-IV) no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Tampoco hubo diferencias entre los pacientes hipertensos, los que estaban tratados con antihipertensivos, reguladores de la FC (beta bloqueantes o bloqueantes cálcicos) u opioides ni en la premedicación en los diferentes grupos.

*Tabla 2. Análisis de homogeneidad de los grupos de estudio (n: 186).*

Grupo	1 (n: 31)	2 (n: 30)	3 (n: 31)	4 (n: 31)	5 (n: 32)	6 (n: 31)	p
Edad (años), $\bar{x} \pm DS$	59 $\pm$ 20	61 $\pm$ 17	60 $\pm$ 19	59 $\pm$ 17	64 $\pm$ 18	55 $\pm$ 16	0,419
Sexo fem, n (%)	15 (48,4)	14 (46,7)	17 (54,8)	17 (54,8)	18 (56,3)	14 (45,2)	0,919
Peso (kg), $\bar{x} \pm DS$	73 $\pm$ 16	77 $\pm$ 17	70 $\pm$ 15	71 $\pm$ 15	71 $\pm$ 15	73 $\pm$ 15	0,773
Riesgo ASA,							0,201
I-II (%)	20 (64,5)	19 (63,3)	17 (54,8)	21 (67,7)	13 (40,6)	21 (67,7)	
III-IV (%)	11 (35,5)	11 (36,7)	14 (45,2)	10 (32,3)	19 (59,4)	10 (32,3)	
HTA, n (%)	15 (48,4)	9 (30)	15 (48,4)	13 (41,9)	16 (50)	13 (41,9)	0,633
Antihipertensivo, n (%)	9 (29)	9 (30)	12 (38,7)	10 (32,3)	12 (37,5)	11 (35,5)	0,953
BBloq/Bloq Ca, n (%)	11 (35,5)	7 (23,3)	10 (32,3)	9 (29)	11 (34,4)	3 (9,7)	0,196
Opioides, n (%)	3 (9,7)	0 (0)	2 (6,5)	1 (3,2)	3 (9,4)	0 (0)	0,264
Premedicación, n (%)	3 (9,7)	4 (13,3)	2 (6,5)	4 (12,9)	7 (21,9)	5 (16,1)	0,573

*n: tamaño muestral. p: significancia estadística.  $\bar{x}$ : media aritmética. DS: desviación estándar. ASA: American Society of Anesthesiology. HTA: hipertensión arterial.*

## 5.2. Tensión arterial

Al estudiar los valores basales de presión, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio (tabla 3).

*Tabla 3. Medidas de tendencia central y dispersión para las tensiones arteriales (mmHg) basales en los distintos grupos.*

Grupo	1 (n: 31)	2 (n: 30)	3 (n: 31)	4 (n: 31)	5 (n: 32)	6 (n: 31)	p
<b>TASb (<math>\bar{x}\pm DS</math>)</b>	145 $\pm$ 18	148 $\pm$ 24	146 $\pm$ 29	151 $\pm$ 23	148 $\pm$ 28	153 $\pm$ 26	0,937
<b>TADb (<math>\bar{x}\pm DS</math>)</b>	81 $\pm$ 12	84 $\pm$ 16	82 $\pm$ 16	86 $\pm$ 13	82 $\pm$ 12	85 $\pm$ 12	0,723
<b>TAMb (<math>\bar{x}\pm DS</math>)</b>	102 $\pm$ 11	105 $\pm$ 16	103 $\pm$ 18	107 $\pm$ 15	104 $\pm$ 15	108 $\pm$ 14	0,639

TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. TAM: tensión arterial media. b: basal. n: tamaño muestral. p: significancia estadística.

Al estudiar las tensiones arteriales pre y postintubación (1 y 2 respectivamente), se halló significancia estadística en la tensión sistólica y la media preintubación (tabla 4). En un análisis post hoc se observó que las diferencias se encontraban entre el grupo 1 (2 minutos – 2 mg/kg de propofol) y el 6 (1 minuto – 1 mg/kg de propofol).

*Tabla 4. Medidas de tendencia central y dispersión para las tensiones arteriales (mmHg) pre y postintubación en los distintos grupos.*

Grupo	1 (n: 31)	2 (n: 30)	3 (n: 31)	4 (n: 31)	5 (n: 32)	6 (n: 31)	p
<b>TAS1 (<math>\bar{x}\pm DS</math>)</b>	105 $\pm$ 16	114 $\pm$ 22	118 $\pm$ 26	116 $\pm$ 17	119 $\pm$ 23	125 $\pm$ 19	0,01*
<b>TAD1 (<math>\bar{x}\pm DS</math>)</b>	63 $\pm$ 11	66 $\pm$ 12	66 $\pm$ 14	65 $\pm$ 13	66 $\pm$ 14	71 $\pm$ 12	0,226
<b>TAM1 (<math>\bar{x}\pm DS</math>)</b>	77 $\pm$ 12	82 $\pm$ 14	83 $\pm$ 17	82 $\pm$ 13	84 $\pm$ 15	89 $\pm$ 12	0,035*
<b>TAS2 (<math>\bar{x}\pm DS</math>)</b>	127 $\pm$ 28	135 $\pm$ 24	131 $\pm$ 29	128 $\pm$ 23	122 $\pm$ 29	139 $\pm$ 24	0,146
<b>TAD2 (<math>\bar{x}\pm DS</math>)</b>	83 $\pm$ 22	81 $\pm$ 18	81 $\pm$ 17	77 $\pm$ 17	74 $\pm$ 17	84 $\pm$ 15	0,23
<b>TAM2 (<math>\bar{x}\pm DS</math>)</b>	97 $\pm$ 23	99 $\pm$ 18	98 $\pm$ 19	94 $\pm$ 18	90 $\pm$ 19	102 $\pm$ 16	0,182

TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. TAM: tensión arterial media. 1: preintubación. 2: postintubación. n: tamaño muestral. p: significancia estadística. \*:  $p<0,05$ .



### 5.2.1. Tensión arterial en pacientes hipertensos

En pacientes hipertensos, la TAS basal fue significativamente más alta que en los pacientes no hipertensos (156 mmHg, RIC 15 vs 139 mmHg, RIC 26;  $p < 0,001$ ) (figura 4). No se encontraron diferencias en la TAD y TAM basal de ambos grupos.

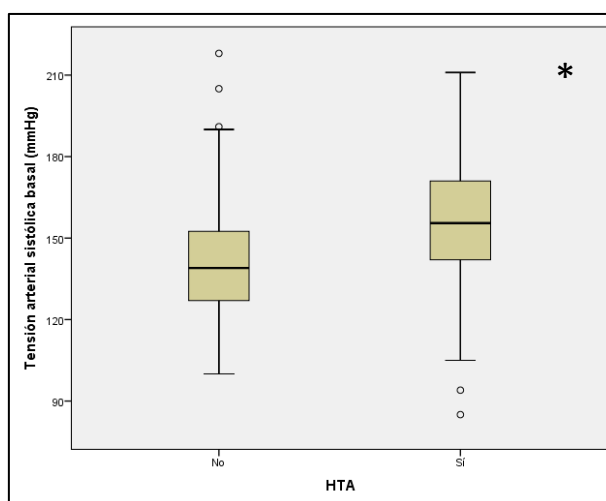


Figura 4. Tensión arterial sistólica basal en pacientes con o sin hipertensión arterial (HTA). \*:  $p < 0,05$

Mientras que los pacientes en tratamiento con fármacos antihipertensivos (figura 5) presentaron TAS basales más altas (157 mmHg, RIC 32 vs 140 mmHg, RIC 26;  $p < 0,001$ ), los pacientes en tratamiento con controladores de la FC no mostraron diferencias con los no tratados ( $p = 0,11$ ). Resultados similares se hallaron al comparar las tensiones medias basales. Sin embargo, al analizar las cifras tensionales diastólicas, no se encontró significancia estadística para los pacientes con antihipertensivos, pero las cifras basales diastólicas eran más altas en aquellos con frenadores ( $84 \pm 12$  mmHg vs  $80 \pm 15$  mmHg;  $p = 0,045$ ).

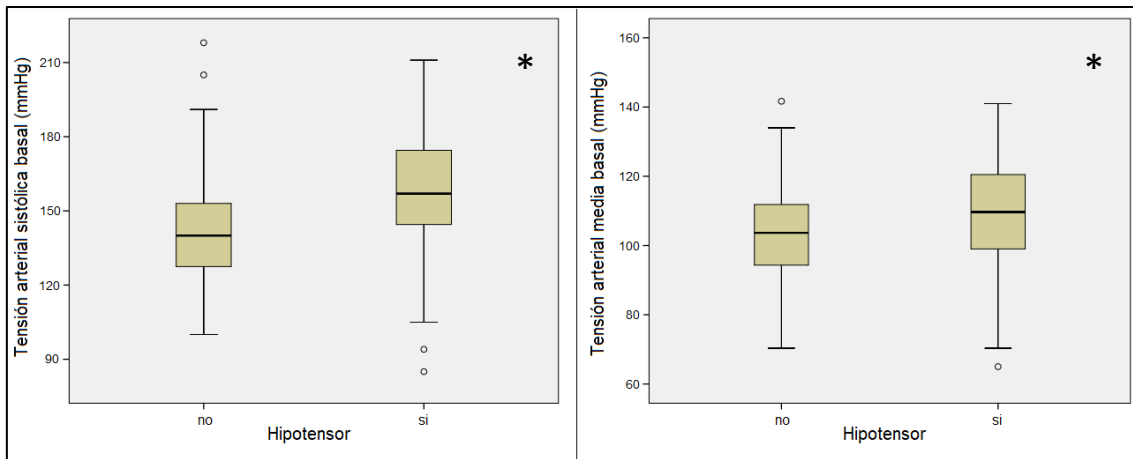


Figura 5. Tensión arterial sistólica y media basales en pacientes con o sin tratamiento antihipertensivo. \*:  $p < 0,05$ .

### 5.3. Frecuencia cardíaca

Respecto de las frecuencias cardíacas, no se encontraron diferencias entre los grupos tanto en las basales, como las de preintubación y postintubación (Tabla 5).

Tabla 5. Medidas de tendencia centrales y dispersión para frecuencia cardíaca (lpm) en los distintos grupos.

Grupo	1 (n: 31)	2 (n: 30)	3 (n: 31)	4 (n: 31)	5 (n: 32)	6 (n: 31)	p
<b>FCb (<math>\bar{x} \pm DS</math>)</b>	77 $\pm$ 16	73 $\pm$ 11	69 $\pm$ 13	74 $\pm$ 15	80 $\pm$ 23	75 $\pm$ 13	0,151
<b>FC1 (<math>\bar{x} \pm DS</math>)</b>	72 $\pm$ 14	70 $\pm$ 11	66 $\pm$ 13	73 $\pm$ 16	75 $\pm$ 17	70 $\pm$ 12	0,252
<b>FC2 (<math>\bar{x} \pm DS</math>)</b>	84 $\pm$ 18	78 $\pm$ 13	75 $\pm$ 15	76 $\pm$ 17	81 $\pm$ 19	82 $\pm$ 17	0,29

FC: frecuencia cardíaca. b: basal o preinducción. 1: preintubación. 2: postintubación.

#### 5.3.1. Frecuencia cardíaca en pacientes hipertensos

La figura 6 muestra que, en los pacientes en tratamiento con fármacos controladores de la FC (betabloqueantes o antagonistas de los canales del calcio), la FC basal resultó significativamente menor que en los que no los tomaban (69 lpm, RIC 17 vs 74 lpm, RIC 22,  $p=0,045$ ). Resultados estadísticamente similares se obtuvieron en las FC preintubación (68 $\pm$ 14 lpm vs 72 $\pm$ 14 lpm,  $p=0,035$ ) y postintubación (73 $\pm$ 14 lpm vs 82 $\pm$ 17 lpm,  $p=0,001$ ) (figura 7).

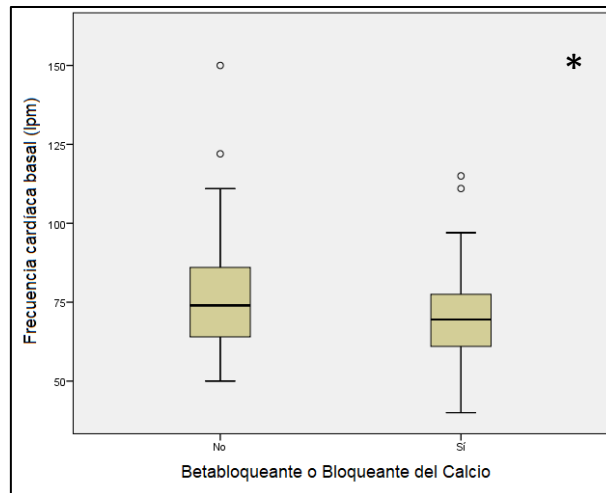


Figura 6. Frecuencia cardíaca basal en pacientes con o sin tratamiento betabloqueante o bloqueante cálcico. \*:  $p < 0,05$ .

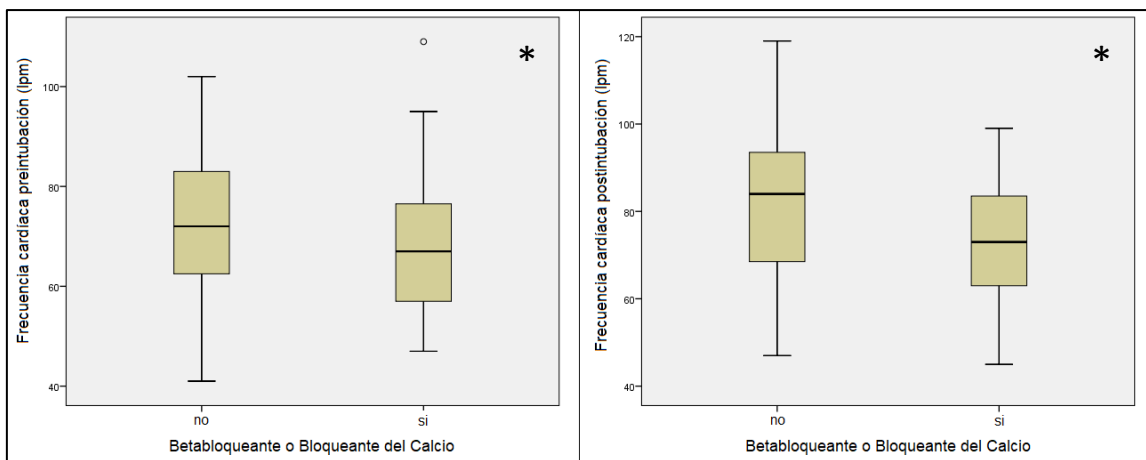


Figura 7. Frecuencia cardíaca pre y postintubación en pacientes con o sin tratamiento betabloqueante o bloqueante cálcico. \*:  $p < 0,05$ .

#### 5.4. Variación de la frecuencia cardíaca

La FC basal media de  $74 \pm 16$  lpm cayó a  $71 \pm 14$  lpm al momento de la preintubación (FC1) y se incrementó a  $79 \pm 16$  lpm (FC2) de manera significativa ( $p < 0,001$ ) después del manejo de la vía aérea (figura 8). El mismo resultado se obtuvo al comparar la FC postintubación con la basal ( $p < 0,001$ ).

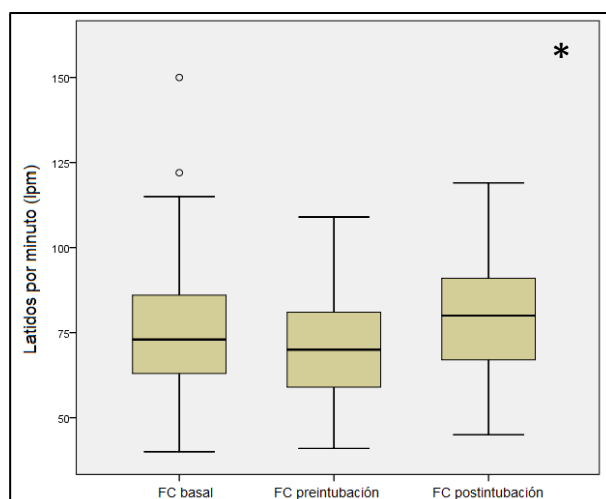


Figura 8. Variación de las cifras medias de frecuencia cardíaca (FC) en los tres momentos de estudio. \*:  $p < 0,05$ .

#### 5.4.1. Porcentaje de reducción de la frecuencia cardíaca

Al comparar el porcentaje de reducción de la FC basal con la pre (FC1) y la postintubación (FC2), no hubo diferencias reseñables entre los seis grupos de estudio. Sin embargo, cuando se estudiaron los cambios de los latidos por minuto antes y después del manejo de la vía aérea (FC1 vs FC2) se observó mayor aumento de los mismos en el grupo 1 (2 minutos, 2 mg/kg) y 6 (1 minuto, 1 mg/kg) con una  $p = 0,049$  sin mostrar significancias estadísticas entre los grupos en el estudio post hoc con corrección de Bonferroni (figura 9).

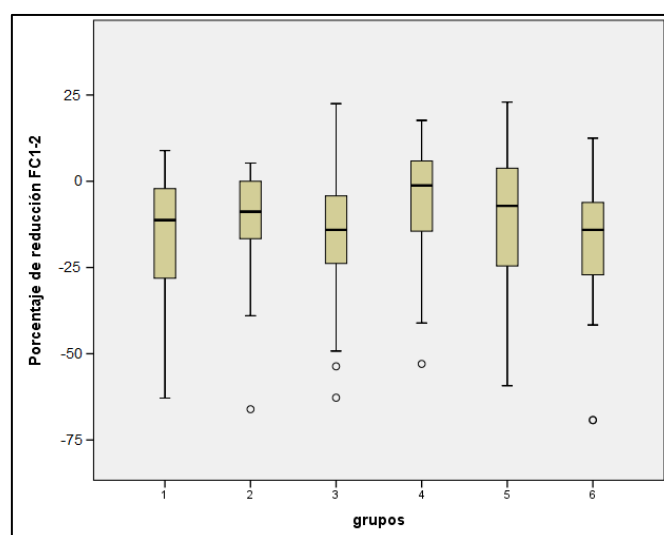


Figura 9. Porcentaje de reducción de la frecuencia cardíaca (FC) entre la pre y postintubación para los diferentes grupos de estudio.

### 5.5. Variación de la tensión arterial

La figura 10 muestra que la TAS basal media de  $148 \pm 24$  mmHg cayó a  $116 \pm 21$  mmHg al momento de la preintubación (TAS1) y se incrementó a  $130 \pm 27$  mmHg en la postintubación (TAS2). Al comparar las variaciones de la TAS1 y 2 con la basal, se hallaron resultados significativos ( $p < 0,001$  y  $p < 0,001$  respectivamente). Analizando la variación de la TAS1 en función de la TAS2, el incremento fue estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ).

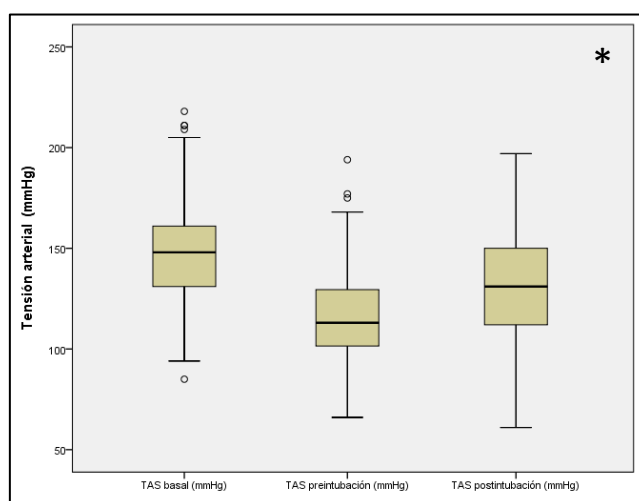


Figura 10. Variaciones de las cifras de tensión arterial sistólica (TAS) basal en los tres momentos de estudio. \*:  $p < 0,05$ .

Del mismo modo, y como se aprecia en la figura 11, los cambios de TADb ( $83 \pm 13$  mmHg) experimentados a TAD1 ( $66 \pm 13$  mmHg) y TAD2 ( $80 \pm 18$  mmHg) presentaron significación estadística ( $p < 0,001$  en TADb-TAD1 y  $p = 0,01$  en TADb-TAD2), como también la diferencia de TAD1 con TAD2 ( $p < 0,001$ ).

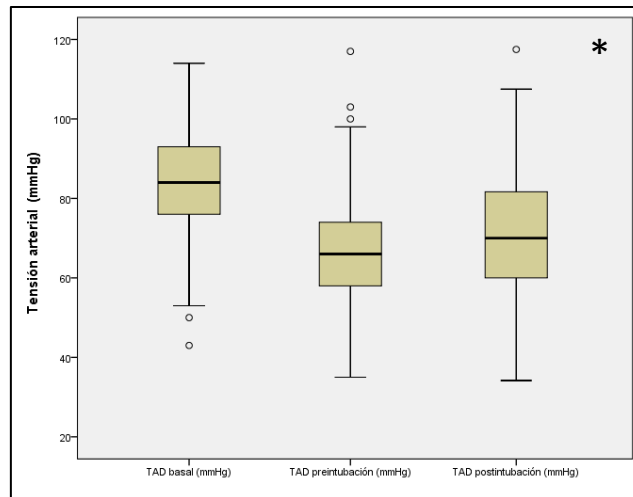


Figura 11. Variaciones de las cifras de tensión arterial diastólica (TAD) basal en los tres momentos de estudio. \*:  $p < 0,05$

Resultados similares se obtuvieron cuando se contrastó la TAM basal ( $105 \pm 15$  mmHg) con la TAM 1 y la TAM 2 ( $83 \pm 14$ ,  $p < 0,001$  y  $97 \pm 19$ ,  $p < 0,001$  respectivamente) y la TAM1 con la TAM2 ( $p < 0,001$ ) (figura 12).

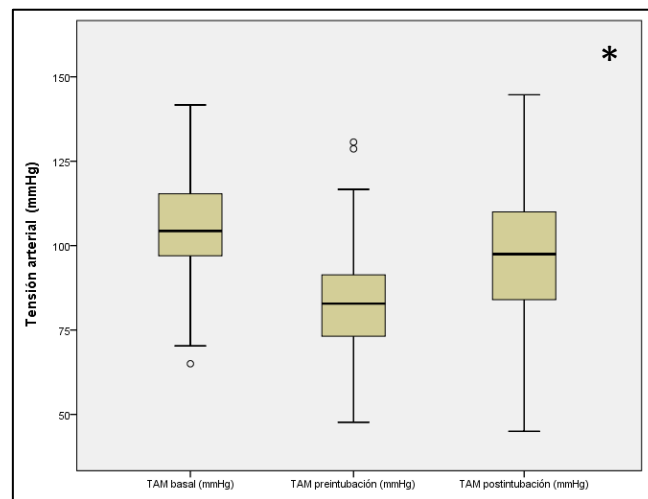


Figura 12. Variaciones de las cifras de tensión arterial media (TAM) basal en los tres momentos de estudio. \*:  $p < 0,05$ .

#### 5.5.1. Variación de la tensión arterial en pacientes hipertensos

La diferencia de TA basales en relación a la preinducción y la postinducción resultó significativamente superior en quienes presentaban antecedentes de HTA ( $p = 0,001$  y  $p < 0,001$  respectivamente para la sistólica y  $p = 0,017$  y  $p = 0,001$  respectivamente para la media) en tanto que no hubo diferencia en la variación de TA pre y postintubación (1-2) entre pacientes normo

o hipertensos. Las tensiones diastólicas no mostraron relación en ninguna de las comparaciones entre los pacientes hipertensos y los que no lo eran.

#### 5.5.2. Porcentaje de reducción de la tensión arterial

Al valorar el porcentaje de reducción en cada paciente de manera individual, el descenso de la misma tras la administración del propofol (b-1) fue de  $21 \pm 13\%$  para la TAS,  $20 \pm 12\%$  para la TAM y  $20 \pm 13\%$  para la TAD.

Se compararon los porcentajes de reducción de la tensión arterial con las características de los enfermos de la muestra (anexo 4). No se encontraron diferencias significativas en el sexo de los pacientes, en la premedicación y en la urgencia de la cirugía.

##### 5.5.2.1. Porcentaje de reducción de la tensión arterial según el riesgo anestésico

El riesgo ASA mostró diferencias significativas respecto de la variación de las cifras tensionales (tabla 6).

*Tabla 6. Porcentaje de reducción de la tensión arterial. Comparación entre pacientes de riesgo anestésico bajo (I y II) y alto (III y IV).*

		Bajo riesgo ( $\bar{x} \pm DS$ )	Alto riesgo ( $\bar{x} \pm DS$ )	p
Porcentaje de reducción TAS	b-1	19 $\pm$ 13	24 $\pm$ 14	0,011*
	b-2	7 $\pm$ 17	17 $\pm$ 19	<0,001*
	1-2	-16 $\pm$ 23	-8 $\pm$ 31	0,055
Porcentaje de reducción TAM	b-1	19 $\pm$ 12	22 $\pm$ 12	0,116
	b-2	3 $\pm$ 18	13 $\pm$ 19	<0,001*
	1-2	-21 $\pm$ 25	-12 $\pm$ 20	0,008*
Porcentaje de reducción TAD	b-1	19 $\pm$ 12	20 $\pm$ 14	0,743
	b-2	-1 $\pm$ 22	8 $\pm$ 22	0,004*
	1-2	-27 $\pm$ 29	-15 $\pm$ 21	0,003*

TAS: tensión arterial sistólica. TAM: tensión arterial media. TAD: tensión arterial diastólica. b: basal o preinducción. 1: preintubación. 2: postintubación. p: significancia estadística. \*:  $p < 0,05$ .

#### 5.5.2.2. Porcentaje de reducción de la tensión arterial en pacientes hipertensos

En los pacientes hipertensos, la diferencias entre las presiones sistólicas y medias fueron significativas en las comparaciones de la basal con la pre y postintubación, mientras que la presión diastólica sólo mostró diferencias entre la basal y la postintubación (b-2) (tabla 7).

*Tabla 7. Porcentaje de reducción de la tensión arterial. Comparación entre pacientes hipertensos y no hipertensos.*

		HTA		p
		NO ( $\bar{x}\pm DS$ )	SI ( $\bar{x}\pm DS$ )	
Porcentaje de reducción TAS	b-1	18 $\pm$ 14	24 $\pm$ 12	0,001*
	b-2	6 $\pm$ 17	17 $\pm$ 18	<0,001*
	1-2	-15 $\pm$ 21	-11 $\pm$ 23	0,097
Porcentaje de reducción TAM	b-1	19 $\pm$ 13	23 $\pm$ 11	0,013*
	b-2	3 $\pm$ 19	12 $\pm$ 18	0,001*
	1-2	-21 $\pm$ 23	-15 $\pm$ 23	0,081
Porcentaje de reducción TAD	b-1	18 $\pm$ 14	21 $\pm$ 12	0,173
	b-2	-1 $\pm$ 22	7 $\pm$ 21	0,01*
	1-2	-1 $\pm$ 22	7 $\pm$ 21	0,052

TAS: tensión arterial sistólica. TAM: tensión arterial media. TAD: tensión arterial diastólica. b: basal o preinducción. 1: preintubación. 2: postintubación. HTA: hipertensión arterial. p: significancia estadística. \*:  $p<0,05$ .

Los pacientes en tratamiento antihipertensivo (tabla 8) y los tratados con controladores de la FC (tabla 9) presentaron diferencias significativas en las comparaciones de la reducción de la TAS y la TAM basal respecto de la preintubación (b-1) y de la postintubación (b-2).



Tabla 8. Porcentaje de reducción de la tensión arterial. Comparación entre pacientes en tratamiento antihipertensivo.

		Tratamiento antihipertensivo		p
		NO ( $\bar{x} \pm DS$ )	SI ( $\bar{x} \pm DS$ )	
Porcentaje de reducción TAS	b-1	19 $\pm$ 13	23 $\pm$ 12	0,046*
	b-2	8 $\pm$ 19	16 $\pm$ 16	0,008*
	1-2	-14 $\pm$ 22	-12 $\pm$ 23	0,288
Porcentaje de reducción TAM	b-1	19 $\pm$ 12	22 $\pm$ 11	0,115
	b-2	4 $\pm$ 20	11 $\pm$ 17	0,016*
	1-2	-20 $\pm$ 24	-15 $\pm$ 22	0,195
Porcentaje de reducción TAD	b-1	19 $\pm$ 13	20 $\pm$ 13	0,442
	b-2	1 $\pm$ 23	7 $\pm$ 20	0,064
	1-2	-24 $\pm$ 29	-18 $\pm$ 23	0,164

TAS: tensión arterial sistólica. TAM: tensión arterial media. TAD: tensión arterial diastólica. b: basal o preinducción. 1: preintubación. 2: postintubación. p: significancia estadística. \*:  $p < 0,05$ .

Tabla 9. Porcentaje de reducción de la tensión arterial. Comparación entre pacientes en tratamiento con fármacos controladores de la frecuencia cardíaca.

		Tratamiento controlador de FC		p
		NO ( $\bar{x} \pm DS$ )	SI ( $\bar{x} \pm DS$ )	
Porcentaje de reducción TAS	b-1	19 $\pm$ 14	25 $\pm$ 10	0,004*
	b-2	8 $\pm$ 17	17 $\pm$ 20	0,002*
	1-2	-15 $\pm$ 22	-11 $\pm$ 23	0,373
Porcentaje de reducción TAM	b-1	19 $\pm$ 13	23 $\pm$ 10	0,025*
	b-2	5 $\pm$ 18	12 $\pm$ 21	0,023*
	1-2	-19 $\pm$ 23	-15 $\pm$ 23	0,303
Porcentaje de reducción TAD	b-1	19 $\pm$ 14	21 $\pm$ 12	0,386
	b-2	2 $\pm$ 21	6 $\pm$ 24	0,281
	1-2	-23 $\pm$ 28	-19 $\pm$ 26	0,325

TAS: tensión arterial sistólica. TAM: tensión arterial media. TAD: tensión arterial diastólica. b: basal o preinducción. 1: preintubación. 2: postintubación. FC: frecuencia cardíaca. p: significancia estadística. \*:  $p < 0,05$

#### 5.5.3. Grupos de dosis de propofol

Se comparó la dosis de propofol administrada con el porcentaje de reducción de la tensión arterial sistólica, media y diastólica, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas con excepción de la reducción de la TAS y la TAM basales respecto de la preintubación (b-1). El porcentaje de descenso de la TAS fue de  $17 \pm 13\%$  para 1 mg/kg,  $20 \pm 12\%$  para 1,5 mg/kg y  $24 \pm 14\%$  para 2 mg/kg ( $p=0,018$ ), con una diferencia significativa para el grupo de 1mg/kg con el de 2mg/kg (post hoc  $p=0,014$ ). Mientras que la TAM presentó  $17 \pm 1\%$ ,  $20 \pm 11\%$  y  $23 \pm 12\%$  respectivamente ( $p=0,017$ ), con diferencias para el grupo de menor y de mayor dosis (post hoc  $p=0,014$ ).

A pesar de que la TAD b-1 presentó una significación estadística de 0,053, al realizar un análisis post hoc de la misma, se encontraron diferencias entre el grupo de menor y el de mayor dosis ( $17 \pm 14\%$  y  $22 \pm 13\%$  respectivamente,  $p=0,047$ ).

#### 5.5.4. Grupos de tiempo entre el fentanilo y el propofol

Respecto al tiempo transcurrido desde la administración del opioide y el hipnótico, cuando se estudiaron los porcentajes de reducción de la TAS, solo se encontraron diferencias significativas entre la TAS pre y postintubación ( $-9 \pm 18\%$  para 1 minuto vs  $-18 \pm 25\%$  para 2 minutos,  $p=0,005$ ). Lo mismo ocurrió para la TAM ( $-13 \pm 19\%$  para 1 minuto vs  $-23 \pm 26\%$  para 2 minutos,  $p=0,001$ ) y la TAD ( $-17 \pm 23\%$  para 1 minuto vs  $-28 \pm 27\%$  para 2 minutos,  $p=0,001$ ) (anexo 5).

#### 5.5.5. Grupos de tiempo-dosis

Al contrastar, en los seis grupos de estudio, las reducciones de tensión arterial basal respecto de la preintubación y la postintubación, no se encontraron diferencias significativas para la sistólica, la diastólica y la media.

Sin embargo, sí se encontraron diferencias cuando se compararon la reducción de las cifras tensionales preintubación con las postintubación (1-2). De esta forma, fue mayor el ascenso de tensión postintubación cuando se esperaron dos minutos para la administración del opioide que para los grupos de un minuto (tabla 10).

Al realizar el estudio de comparación de diferencia de las medias entre los grupos, se encontró significancia entre el grupo 5 con el 1 ( $p=0,026$ ) y con el 2 ( $p=0,022$ ) para la TAS. Para la TAM entre el grupo 5 con el 1 ( $p=0,05$ ). Y, por último, para la TAD se realizaron test no paramétricos por ausencia de normalidad de la muestra.

*Tabla 10. Porcentaje de reducción de las tensiones arteriales para los diferentes grupos entre la pre y postintubación ( $\bar{x} \pm DS$ ).*

Grupo	1 (n: 31)	2 (n: 30)	3 (n: 31)	4 (n: 31)	5 (n: 32)	6 (n: 31)	p
Porcentaje de reducción TAS 1-2	-22 $\pm$ 27	-21 $\pm$ 28	-12 $\pm$ 17	-12 $\pm$ 21	-3 $\pm$ 16	-12 $\pm$ 16	0,005*
Porcentaje de reducción TAM 1-2	-27 $\pm$ 31	-24 $\pm$ 27	-19 $\pm$ 18	-15 $\pm$ 22	-8 $\pm$ 19	-15 $\pm$ 14	0,01*
Porcentaje de reducción TAD 1-2	-32 $\pm$ 36	-26 $\pm$ 29	-25 $\pm$ 23	-19 $\pm$ 25	-13 $\pm$ 25	-18 $\pm$ 18	0,02*

TAS: tensión arterial sistólica. TAM: tensión arterial media. TAD: tensión arterial diastólica. 1-2: preintubación a postintubación. n: tamaño muestral. \*:  $p<0,05$ .

## 5.6. Dosis extra de propofol

De los 186 pacientes estudiados, 33 precisaron una dosis extra de propofol de 0,5 mg/kg cuando el BIS se mantuvo por encima de 60 trascurridos 120 segundos o cuando descendió, pero volvió a superarlo en ese transcurso de tiempo. El 81,8% de esos pacientes pertenecían a los grupos que incluían una dosis de propofol de 1 mg/kg (grupo 3 – 39,4% y 6 – 42,2%) ( $p<0,001$ ) como puede observarse en la figura 13. Por otra parte, no se observaron diferencias en la edad de los pacientes que precisaron una dosis adicional ( $p=0,113$ ).

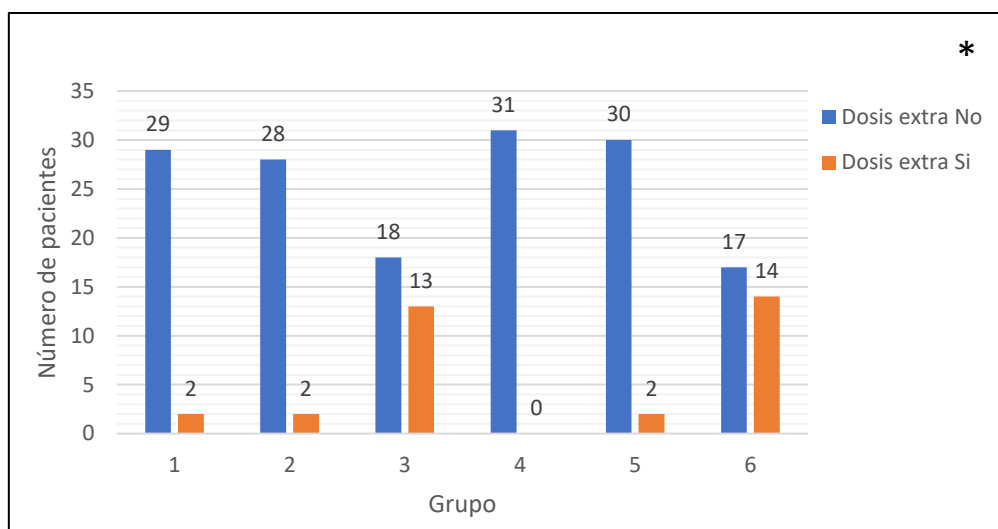


Figura 13. Necesidad de dosis extra de propofol por grupo de estudio. \*:  $p < 0,05$ .

Los pacientes que recibieron premedicación, requirieron menos dosis extras de hipnótico (4% vs 20%,  $p = 0,039$ ) (figura 14). Sin embargo, no se halló significancia en la necesidad de estas dosis en los pacientes consumidores crónicos de opiáceos ( $p = 0,659$ ).

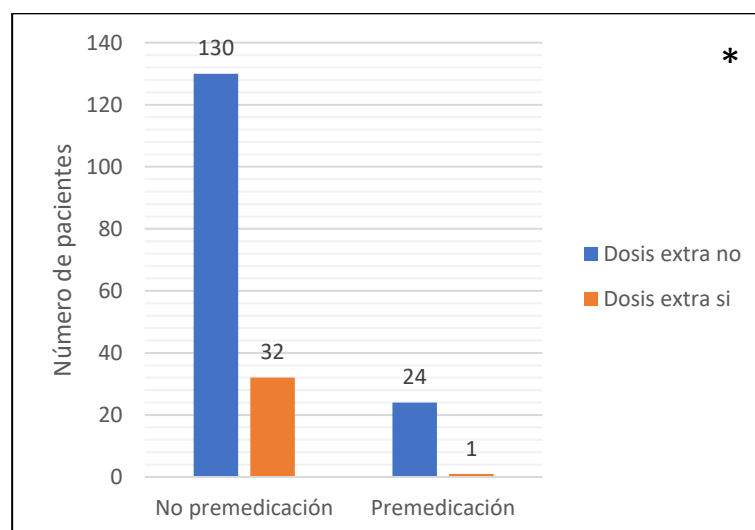


Figura 14. Necesidad de dosis extra de propofol en pacientes con o sin premedicación. \*:  $p < 0,05$ .

Por otra parte, en la figura 15 se observa que se requirieron más repeticiones de dosis de propofol en los pacientes con riesgo anestésico bajo (22%) que en aquellos de alto riesgo (11%) ( $p = 0,038$ ). Al comparar el riesgo anestésico respecto de la edad del paciente, se encontró que los pacientes de riesgo bajo eran significativamente más jóvenes que aquellos de mayor riesgo ( $52 \pm 16$  vs  $71 \pm 13$ ,  $p < 0,001$ ).

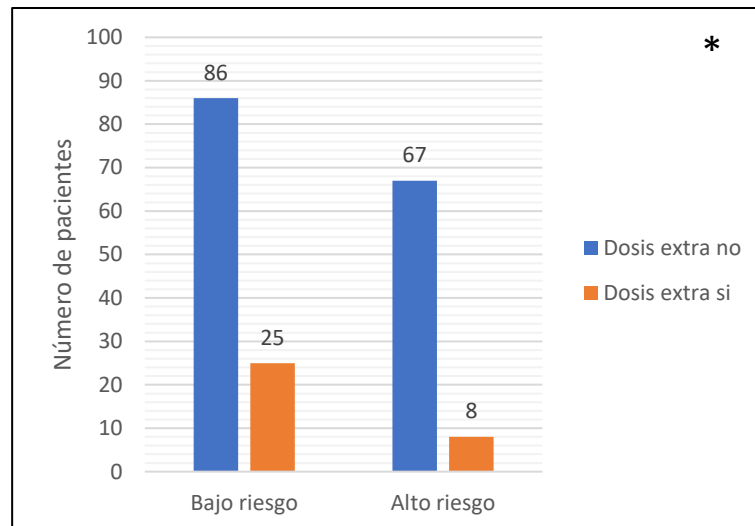


Figura 15. Necesidad de dosis extra de propofol según riesgo anestésico. \*:  $p < 0,05$ .

### 5.7. Drogas vasoactivas

Del total de pacientes de este estudio ninguno presentó una reducción de la FC que precisara la administración de fármacos anticolinérgicos.

Solo 10 pacientes (5,4%) precisaron la utilización de DVA. Al analizar el uso en las cirugías programadas y urgentes, no se hallaron diferencias ( $p=0,097$ ). Tampoco fue significativo el sexo de los pacientes que las requirieron ( $p=0,944$ ). Por el contrario, las DVA se utilizaron más frecuentemente en pacientes de mayor edad ( $59 \pm 18$  vs  $76 \pm 13$  años,  $p=0,003$ ) como puede observarse en la figura 16.

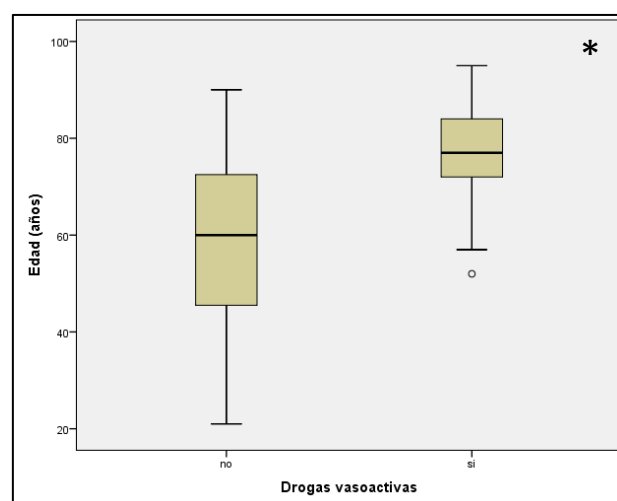


Figura 16. Edad de los pacientes en función de la necesidad de drogas vasoactivas. \*:  $p < 0,05$ .

Un resultado similar se obtuvo cuando se estudió la necesidad de DVA en los pacientes que tomaban fármacos antihipertensivos y los que no los tenían indicados ( $p=0,088$ ). Sin embargo, los pacientes que estaban en tratamiento con fármacos controladores de la FC se asociaron a mayor requerimiento de DVA durante la inducción que los que no lo estaban (13,7% vs 2,2%,  $p=0,006$ ) (figura 17). Igualmente ocurre en el grupo de pacientes que estaban siendo tratados concomitantemente con antihipertensivos más betabloqueantes o bloqueantes cálcicos (15% vs 3%,  $p=0,015$ ) (figura 18).

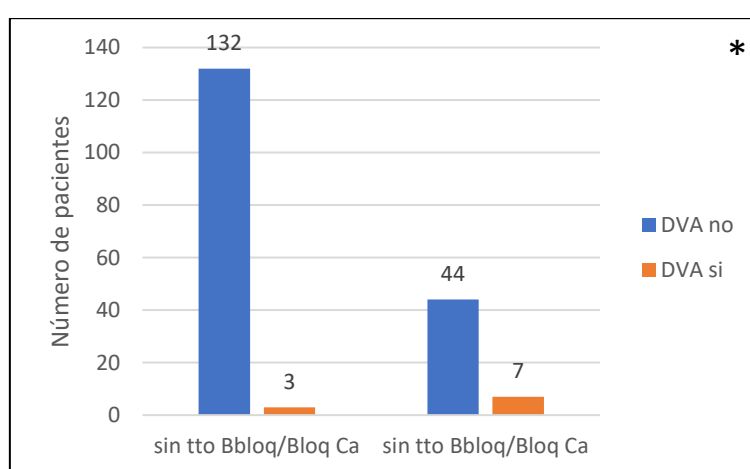


Figura 17. Necesidad de drogas vasoactivas (DVA) en pacientes en tratamiento con betabloqueantes o bloqueantes cálcicos. tto: tratamiento. Bbloq: betabloqueantes. Bloq Ca: bloqueantes cálcicos. \*:  $p<0,05$ .

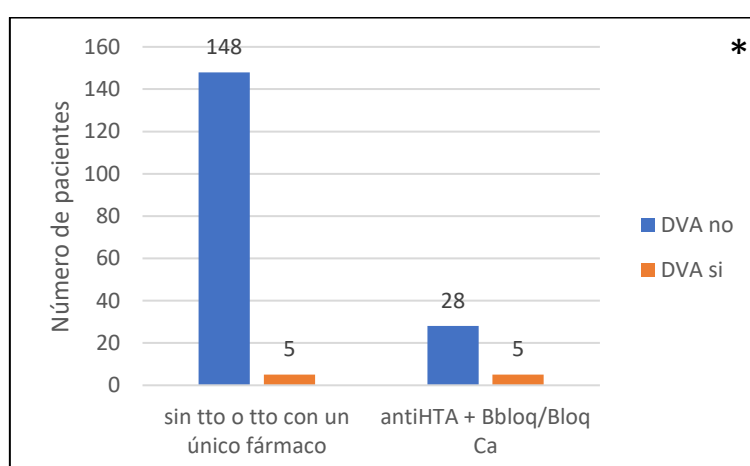


Figura 18. Necesidad de drogas vasoactivas (DVA) en pacientes en tratamiento concomitante antihipertensivo y betabloqueante o bloqueante cálcico. tto: tratamiento. antiHTA: antihipertensivo. Betabloq/Bloq Ca: betabloqueante o bloqueante cálcico. \*:  $p<0,05$ .

También se encontraron diferencias significativas entre las dosis de propofol aisladas (1, 1,5 y 2 mg/kg) y la necesidad de DVA ( $p=0,038$ ) (figura 19). Sin embargo, al retirar de las dosis los pacientes que requirieron dosis extras de propofol, se perdió la significancia estadística ( $p=0,191$ ). Lo mismo ocurrió cuando se comparó la utilización de estas drogas con los grupos tiempo-dosis ( $p=0,122$ ) o con los tiempos de manera individual (1 o 2 minutos) ( $p=1$ ).

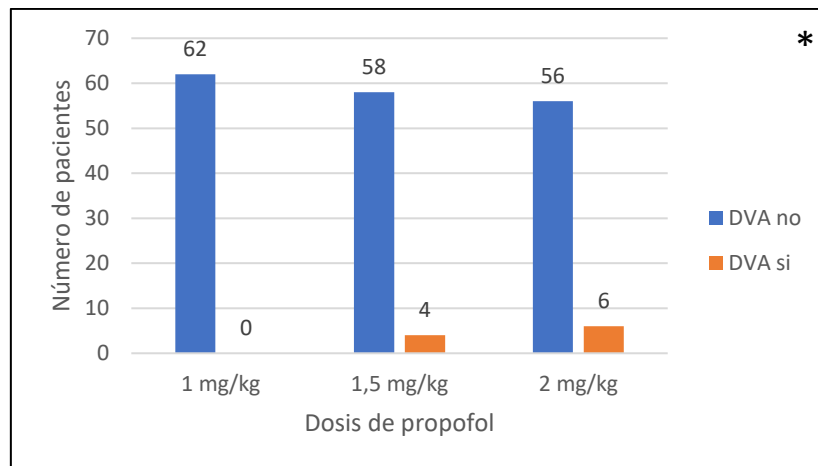


Figura 19. Necesidad de drogas vasoactivas (DVA) según las dosis de propofol. \*:  $p<0,05$ .

### 5.8. Tiempo hasta la profundidad anestésica óptima

No se encontraron diferencias en el valor de BIS basal de los pacientes. Tampoco se hallaron al estudiar el tiempo en que el BIS tarda en bajar de 60 y los pacientes consumidores crónicos de opioides ( $p=0,846$ ), la urgencia de la cirugía ( $p=0,146$ ), el sexo ( $p=0,178$ ) y el riesgo ASA del paciente ( $p=0,87$ ). El tiempo en segundos fue significativamente menor en los pacientes premedicados con benzodiazepinas (38 segundos, RIC 19 vs 44 segundos, RIC 27;  $p=0,019$ ) como puede observarse en la figura 20.

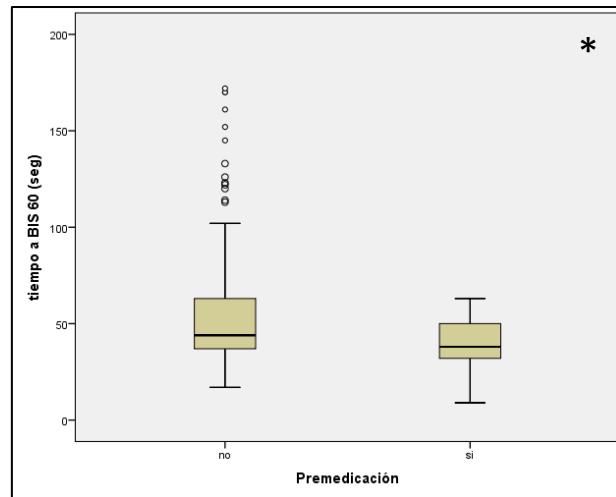


Figura 20. Tiempo (seg) que tarda el índice biespectral (BIS) en bajar de 60 en pacientes con premedicación. \*:  $p < 0,05$ .

El tiempo en segundos que el BIS tarda en bajar de 60 en los pacientes con dosis de 1mg/kg de propofol fue significativamente mayor que en aquellos con dosis superiores ( $64 \pm 38$  segundos vs  $48 \pm 21$  segundos para 1,5 mg/kg y  $48 \pm 26$  segundos para 2 mg/kg,  $p < 0,001$ ). También fue significativo cuando se comparó con los distintos grupos de tiempo-dosis (1-6). La tabla 11 muestra que los grupos que mayor tiempo tardaron en alcanzar la hipnosis fueron el grupo 3 (2 minutos, 1 mg/kg de propofol) y el 6 (1 minuto, 1mg/kg de propofol) ( $p = 0,012$ ). En contraposición, la significancia estadística se pierde, cuando el tiempo a BIS menor de 60 se compara con los grupos de tiempo-dosis sin tener en cuenta los pacientes que precisaron dosis extras ( $p = 0,299$ ) (figura 21).

Tabla 11. Tiempo hasta la profundidad anestésica óptima en los distintos grupos ( $\bar{x} \pm DS$ ).

Grupo	1 (n: 31)	2 (n: 30)	3 (n: 31)	4 (n: 31)	5 (n: 32)	6 (n: 31)	p
Tiempo a BIS 60 (segundos)	$54 \pm 29$	$49 \pm 27$	$62 \pm 34$	$41 \pm 20$	$47 \pm 15$	$67 \pm 42$	$0,012^*$

BIS: índice biespectral. n: tamaño muestral. p: significancia estadística. \*:  $p < 0,05$ .



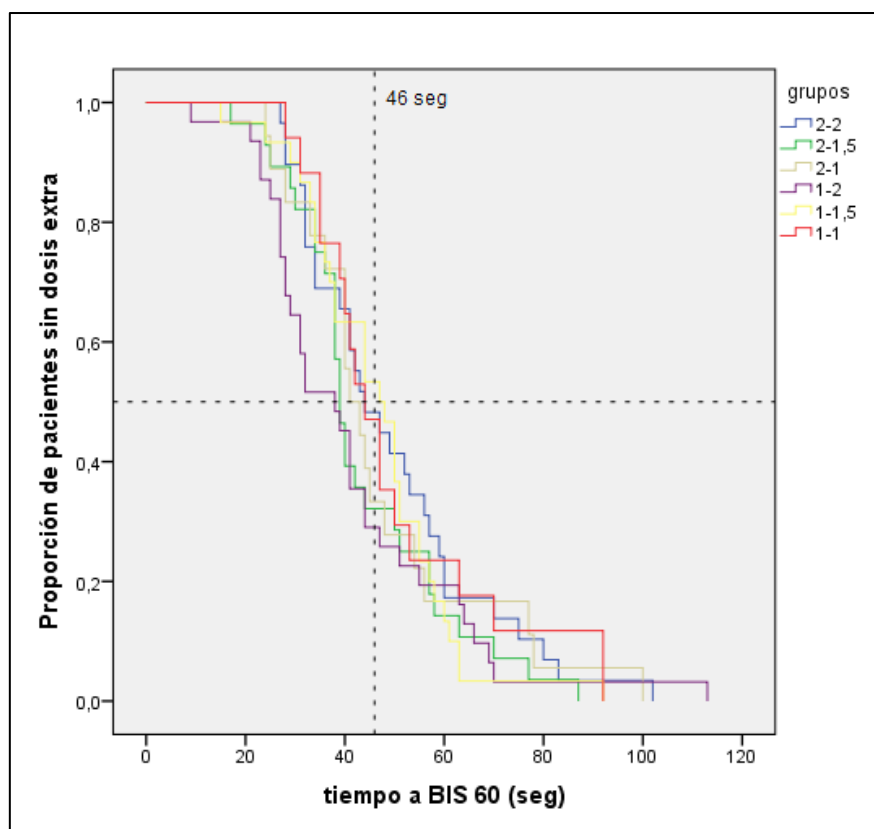


Figura 21. Tiempo (seg) que tarda el índice biespectral (BIS) en bajar de 60 en los distintos grupos.

## 5.9. Muestra dividida por grupo de edad

A posteriori se llevó a cabo un análisis por subgrupos, dividiendo la población en base a la edad. Se dividió la muestra en pacientes mayores y menores de 55 años y se obtuvieron dos grupos de 109 y 77 pacientes respectivamente.

### 5.9.1. Análisis descriptivo de los subgrupos

Se estudió la distribución de pacientes mayores de 55 años en los seis grupos de estudio y no se encontraron diferencias en la misma ( $p=0,114$ ). Sin embargo, los pacientes de más edad presentaron mayor riesgo anestésico (56,9% vs 16,9%,  $p<0,001$ ), incidencia de HTA (61,5% vs 18,2%,  $p<0,001$ ), de tratamiento con antihipertensivos (49,5% vs 11,7%,  $p<0,001$ ) y con betabloqueantes (40,4% vs 9,1%,  $p<0,001$ ).

#### 5.9.2. Tensión arterial

Se observó que las tensiones basales sistólica y media fueron significativamente mayores en los pacientes más añosos ( $138 \pm 20$  mmHg en jóvenes vs  $156 \pm 25$  mmHg en mayores,  $p=0,001$ ). La tensión diastólica basal no mostró diferencias entre los dos grupos. Comparando solo los pacientes en tratamiento con antihipertensivos de ambos grupos, no se encontró significancia estadística en las basales ( $p=0,503$  para TAS,  $p=0,661$  para TAM y  $p=0,178$  para TAD).

Respecto de las tensiones pre y postintubación no se evidenciaron diferencias entre ambos grupos.

#### 5.9.3. Frecuencia cardíaca

Al evaluar la frecuencia cardiaca basal de los pacientes jóvenes en comparación con los mayores, no se observaron diferencias. Mientras que la FC preintubación resultó ser significativamente menor en los pacientes de mayor edad ( $69 \pm 14$  lpm vs  $74 \pm 14$  lpm,  $p=0,018$ ). Similares datos se obtuvieron al estudiar la frecuencia cardiaca postintubación ( $76 \pm 16$  lpm vs  $84 \pm 16$  lpm;  $p=0,001$ ). Sin embargo, la significancia se pierde cuando se comparan los cambios de las frecuencias cardiacas en los pacientes consumidores de frenadores de ambos grupos ( $p=0,25$  para FC1 y  $p=0,582$  para FC2).

#### 5.9.4. Variación de la frecuencia cardíaca

Al comparar la tendencia de la FC en los tres momentos estudiados entre los dos grupos etarios, se observó que en los pacientes de mayor edad la FC basal se elevó menos con la intubación endotraqueal ( $-2 \pm 11$  lpm) que en los más jóvenes ( $-8 \pm 15$  lpm) con una  $p$  de 0,002. Por el contrario, no se observaron diferencias en las comparaciones de la FC basal con la preintubación ( $FC_b - FC_1$ ) y entre la pre y la postintubación ( $FC_1 - FC_2$ ).

A pesar de ello, la tendencia del descenso antes de la intubación y el incremento después de la misma se conservó en ambos grupos.

Cuando se estudiaron los porcentajes de reducción de la FC, en los dos grupos de edades, no hubo diferencias significativas para ninguna de las comparaciones.

#### 5.9.5. Variación de la tensión arterial

Como se puede apreciar en la tabla 12, en pacientes menores de 55 años la TASb ( $137 \pm 20$  mmHg) disminuyó significativamente luego de la administración del hipnótico (TAS1) ( $118 \pm 18$  mmHg,  $p < 0,001$ ) y se incrementó después de la intubación ( $132 \pm 24$  mmHg,  $p < 0,001$ ). Sin embargo, no se hallaron diferencias entre la TAS basal y la postintubación ( $p = 0,059$ ). Similares resultados se obtuvieron al comparar la TAM y la TAD ( $p < 0,001$  para las dos comparaciones).

*Tabla 12. Variaciones de la tensión arterial sistólica (TAS), media (TAM) y diastólica (TAD) en los tres momentos estudiados ( $\bar{x} \pm DS$ ) en pacientes menores de 55 años.*

	Basal	Preintubación (1)	Postintubación (2)
<b>TAS</b>	137±20	118±18	132±24
<b>TAM</b>	100±14	85±12	100±17
<b>TAD</b>	82±13	68±12	83±16

En pacientes mayores de 55 años la TASb disminuyó significativamente antes de la intubación para incrementar a posteriori del manejo de la vía aérea ( $p < 0,001$  para las tres comparaciones) (tabla 13). Los mismos resultados se alcanzaron cuando se compararon la TAM y la TAD ( $p < 0,001$  para las tres comparaciones).

*Tabla 13. Variaciones de la tensión arterial sistólica (TAS), media (TAM) y diastólica (TAD) en los tres momentos estudiados ( $\bar{x} \pm DS$ ) en pacientes mayores de 55 años.*

	Basal	Preintubación (1)	Postintubación (2)
<b>TAS</b>	156 $\pm$ 25	115 $\pm$ 24	129 $\pm$ 28
<b>TAM</b>	108 $\pm$ 15	82 $\pm$ 15	94 $\pm$ 20
<b>TAD</b>	84 $\pm$ 14	65 $\pm$ 13	78 $\pm$ 18

#### *5.9.5.1. Porcentaje de reducción de la tensión arterial*

Para los pacientes menores de 55 años no se encontraron diferencias significativas en la reducción de la presión arterial ( $p > 0,05$ ).

Por el contrario, al comparar estas disminuciones para los pacientes de mayor edad, se obtuvieron resultados significativos en la mayoría de las comparaciones.

Se realizó un análisis post hoc para la tensión sistólica, resultando en significancia estadística para el grupo 1 (36 $\pm$ 12%) con el grupo 3 (21 $\pm$ 13%,  $p=0,006$ ), 5 (21 $\pm$ 13%,  $p=0,003$ ) y 6 (22 $\pm$ 13%,  $p=0,033$ ) en las cifras de preinducción y preintubación (b-1). En la comparación de pre y postintubación (1-2) la diferencia de medias fue significativa para el grupo 5 (2 $\pm$ 13%) con el 1 (-27 $\pm$ 32%,  $p=0,004$ ) y el 2 (-23 $\pm$ 30%,  $p=0,009$ ) (figura 22).

En el análisis post hoc con corrección de Bonferroni del porcentaje de reducción de la TAM basal y la de preintubación se encontraron diferencias en el grupo 1 (31 $\pm$ 11%) con el 3 (21 $\pm$ 12%,  $p=0,047$ ) y el 5 (21 $\pm$ 12%,  $p=0,028$ ). Entre la pre y la postintubación, este estudio muestra significancia en el grupo 5 (-1 $\pm$ 12%) con el 1 (-31 $\pm$ 33%,  $p=0,001$ ) y el 2 (-25 $\pm$ 28%,  $p=0,006$ ) (figura 23).

Por último, el porcentaje de reducción de la tensión diastólica basal con la postintubación mostró diferencias en el grupo 3 (-2 $\pm$ 20%) con el grupo 4 (19 $\pm$ 18%,  $p=0,019$ ) y el 5 (17 $\pm$ 17%,  $p=0,03$ ). Al comparar la reducción asociada a la pre y postintubación, el grupo 5

( $-4\pm 13\%$ ) mostro diferencias con el grupo 1 ( $-35\pm 35\%$ ,  $p=0,001$ ), 2 ( $-27\pm 28\%$ ,  $p=0,018$ ) y 3 ( $-27\pm 19\%$ ,  $p=0,037$ ) (figura 24).

En el resto de comparaciones se obtuvieron resultados no significativos.

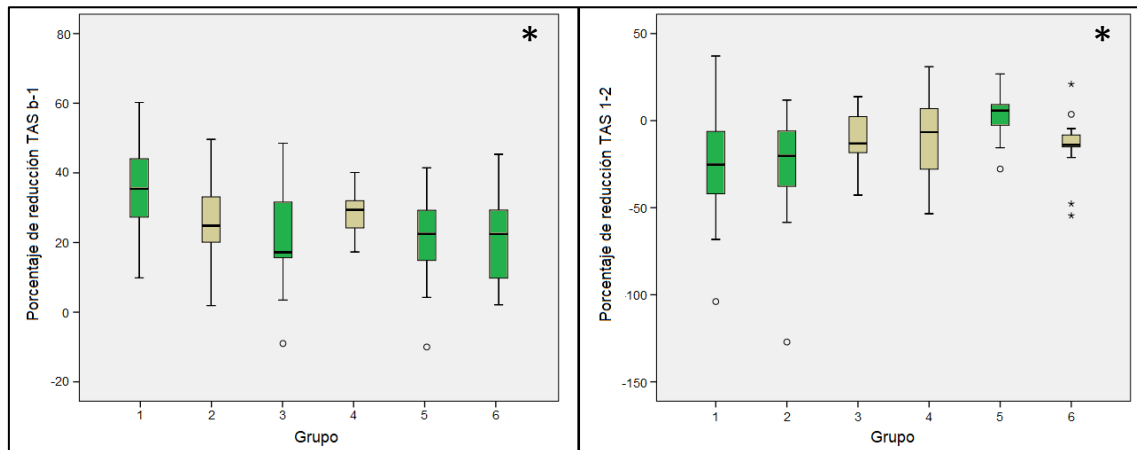


Figura 22. Porcentaje de reducción de la tensión arterial sistólica en pacientes mayores de 55 años. En verde se puede apreciar los grupos que mostraron resultados significativos en la comparación post hoc. TAS: Tensión arterial sistólica. b: basal o preinducción. 1: preintubación. 2: postintubación. \*:  $p<0,05$ .

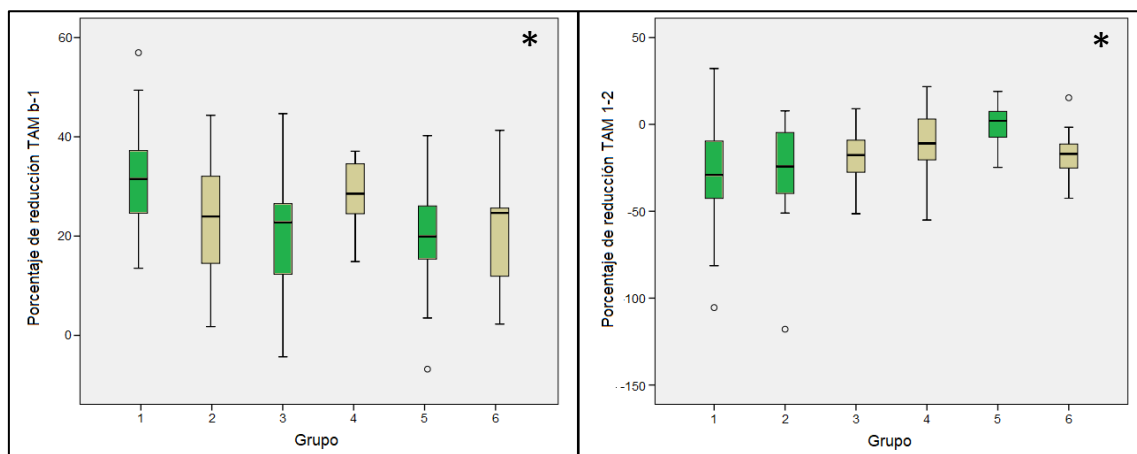


Figura 23. Porcentaje de reducción de la tensión arterial media en pacientes mayores de 55 años. En verde se puede apreciar los grupos que mostraron resultados significativos en la comparación post hoc. TAM: Tensión arterial media. b: basal o preinducción. 1: preintubación. 2: postintubación. \*:  $p<0,05$ .

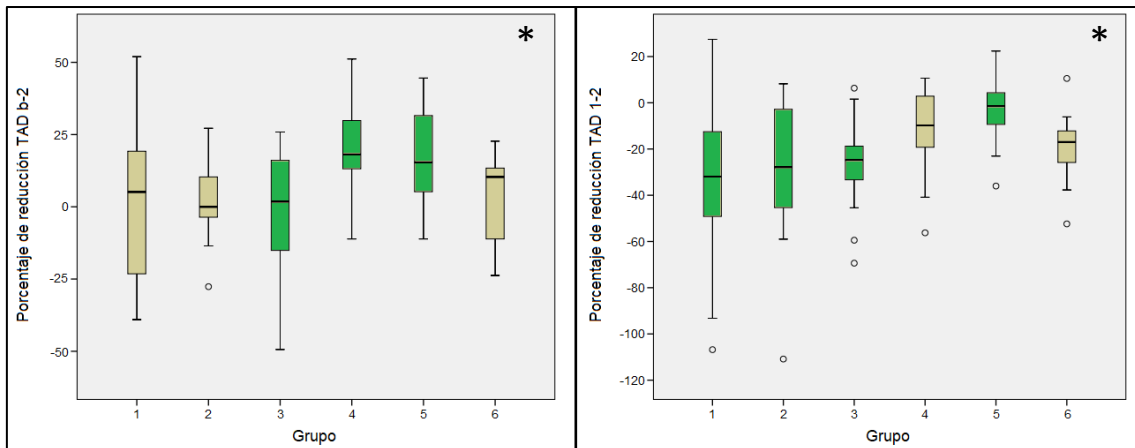


Figura 24. Porcentaje de reducción de la tensión arterial diastólica en pacientes mayores de 55 años. En verde se puede apreciar los grupos que mostraron resultados significativos en la comparación post hoc. TAD: Tensión arterial diastólica. b: basal o preinducción. 1: preintubación. 2: postintubación. \*:  $p < 0,05$ .

#### 5.9.6. Dosis extra de propofol

No se encontraron diferencias estadísticas en la necesidad de dosis extra al comparar ambos grupos. Sin embargo, en el análisis individual del grupo de mayores, los que pertenecían al grupo 3 y al 6 precisaron dosis extra con más frecuencia (33,3% y 53,8% respectivamente,  $p < 0,001$ ). Un resultado similar se obtuvo en los pacientes de menor edad (53,8% para el grupo 3 y 38,9% para el grupo 6,  $p = 0,002$ ).

#### 5.9.7. Drogas vasoactivas

Solo 1 paciente (1,3%) menor de 55 años precisó DVA, mientras que 8,3% del grupo de mayor edad las necesitaron ( $p = 0,048$ ). Dentro del grupo de pacientes mayores de 55 años, no se hallaron diferencias entre los diferentes grupos de tiempo-dosis.

#### 5.9.8. Tiempo hasta la profundidad anestésica óptima

Al estudiar el tiempo en segundos que tardan en alcanzar la profundidad hipnótica óptima, en los pacientes mayores de 55 años, no se encontraron diferencias en los diferentes grupos. En contraste, los pacientes más jóvenes si mostraron diferencias al comparar el tiempo hasta llegar al estado de hipnosis ( $p = 0,004$ ); siendo este más alargado para los grupos que

incluían la dosis de 1 mg/kg de propofol, es decir 3 y 6 ( $67\pm37$  y  $61\pm26$  segundos respectivamente). Sin embargo, esta significancia desaparece una vez que se quitan de la muestra los pacientes menores de 55 años que requirieron dosis extra de hipnótico ( $p=0,088$ ).

# DISCUSIÓN





## **6. DISCUSION**

Este estudio se realizó para evaluar la posible reducción de la dosis de propofol aumentando el tiempo a 2 minutos desde la administración de 2 µg/kg de fentanilo, sin alterar el tiempo que tarda el paciente en alcanzar la profundidad anestésica óptima y manteniendo el estado hemodinámico. Para ello se diseñó un ensayo clínico prospectivo con seis grupos de tiempo-dosis.

El principal hallazgo de este estudio es que prolongar el tiempo desde la administración de fentanilo, a pesar de la reducción de la dosis de propofol, provoca mayor hipotensión preintubación y mayor hipertensión postintubación en mayores de 55 años. Para lograr una mayor estabilidad hemodinámica en este grupo etario, lo ideal es administrar una dosis de 1,5 mg/kg de propofol al minuto desde los 2 µg/kg de fentanilo. Este hallazgo se discute a continuación junto al resto de resultados obtenidos.

### **6.1. Análisis descriptivo de la muestra**

La muestra obtenida es heterogénea ya que incluye pacientes de un amplio rango etario (21 a 95 años) y de todos los riesgos anestésicos, a diferencia de otros estudios en donde solo se estudiaron pacientes jóvenes o de bajo riesgo (ASA I y II) (57,158-163). Esto permite proyectar los resultados a toda la población en general y no a un grupo individualizado de enfermos.

La edad, el sexo, el peso y el riesgo anestésico se distribuyeron de manera homogénea entre los seis grupos de la muestra. Lo mismo ocurrió con los pacientes hipertensos, los medicados con antihipertensivos o reguladores de la frecuencia cardiaca, la premedicación y los opioides. De esta manera podemos comparar los grupos sin sesgos.

## 6.2. Tensión arterial

En 2017 el Colegio Americano de Cardiología (ACC) en conjunto con otras sociedades americanas publicaron las guías de prevención, detección, evaluación y manejo de la HTA, considerando a un paciente hipertenso cuando presentaba más de tres mediciones superiores a los 130/80 mmHg (164). Sin embargo, un año después la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Hipertensión (ECC/ESH) publican una guía en la que se aumenta el punto de corte hasta 140/90 mmHg (165). Mucha controversia y numerosos estudios se han gestado en torno a estos valores y las implicaciones que presentan en el riesgo cardiovascular de los enfermos, sobre todo porque esta diferencia aumentaría considerablemente la prevalencia de esta enfermedad en la población general (166).

Cualquiera sea el límite seleccionado como óptimo, las tensiones arteriales basales de este estudio superan los 145 mmHg de TAS en todos los grupos, mientras que la diastólica y la media permanecen dentro de los límites estipulados como normales (TAD < 86 mmHg y TAM < 108 mmHg). Es sabido que para el diagnóstico de hipertensión se necesita más de una toma aislada, en paciente sentado, con el brazo apoyado y en reposo, sin haber fumado ni consumido cafeína durante los 30 minutos previos (164,167). Esta situación ideal es imposible de comparar con el paciente en decúbito, en ayunas y bajo estrés, en donde la descarga catecolaminérgica genera un aumento de las resistencias vasculares sistémicas y, por ende, de la tensión arterial. Sin embargo, al realizarse durante todo el procedimiento bajo las mismas condiciones, los resultados de las mismas son comparables entre sí.

El estrés agudo que genera una intervención quirúrgica es un factor importante a analizar. Se conoce que las situaciones estresantes producen una activación del sistema nervioso simpático que evolutivamente tiene la función de permitir la huida o la lucha. Esta activación produce un aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), aumentando no solo la liberación de catecolaminas como la adrenalina y la noradrenalina, sino

también de aldosterona (168). Sin embargo, el bloqueo completo de los receptores adrenérgicos no previene la vasoconstricción prolongada por lo que se ha sugerido la presencia de otros mediadores como el óxido nítrico, la endotelina 1, los canales de calcio tipo L y los glucocorticoides a través del aumento de CRH y, consecuentemente, de hormona adrenocorticotropina (168). Esto explicaría el aumento basal de las tensiones sistólicas en todos los pacientes de este estudio.

#### 6.2.1. Tensión arterial en pacientes hipertensos

En los pacientes hipertensos y aquellos en tratamiento con antihipertensivos, las cifras de tensión sistólica resultaron significativamente superiores a los pacientes sanos. Sin embargo, no se hallaron diferencias en las tensiones medias y diastólicas. Esto podría deberse a que los valores elevados de presión arterial (sistólica y diastólica) de manera crónica generan cambios fisiopatológicos en la pared arterial tales como disfunción endotelial, rigidez vascular arterial, calcificaciones de elastina e insensibilidad a los vasodilatadores. Como consecuencia se disminuye la compliancia vascular y, con el paso del tiempo, se produce un mayor aumento de la presión sistólica y una caída de la diastólica. Estos cambios sobre la pared vascular son más pronunciados en la población mayor de 60 años (169,170). Esto se corresponde con los hallazgos de este estudio; ya que, al dividir los pacientes en grupos de edad, pudimos observar que los más jóvenes presentaban tensiones sistólicas y medias basales significativamente inferiores, sin hallar diferencias en las diastólicas.

Si bien la tensión arterial basal de los pacientes hipertensos era claramente más elevada que en aquellos que no lo eran, las tensiones arteriales basales no advirtieron diferencias entre los grupos de estudio. Esto está probablemente relacionado al hecho de que la distribución de los pacientes hipertensos en ellos era homogénea. Lo mismo ocurrió al comparar las basales de los pacientes hipertensos del grupo de pacientes jóvenes con las de los pacientes de más edad de los seis grupos estudiados.

En los pacientes que estaban en tratamiento con fármacos controladores de la FC se observó que las tensiones diastólicas basales eran inferiores al resto de los pacientes. Esto se explica entendiendo que estos fármacos, y en especial los bloqueantes cálcicos, no solo controlan la transmisión eléctrica del impulso cardíaco, sino que también generan vasodilatación arteriovenosa. Comprendiendo que la tensión diastólica depende preferencialmente de la contractilidad de las pequeñas arteriolas, mientras que la sistólica se basa sobre todo en la contractilidad del ventrículo y de la tensión parietal de las grandes arterias; al dilatar la vasculatura de pequeño calibre disminuimos con más efectividad la presión arterial diastólica (171,172).

### **6.3. Frecuencia cardíaca**

Se ha afirmado que el estrés y su descarga catecolaminérgica además de generar vasoconstricción, también producen un aumento de la frecuencia y de la contractilidad cardíaca (168). En este estudio no se observaron diferencias en las frecuencias basales de los grupos ni entre los pacientes que precisaron ansiólisis con midazolam. Sin embargo, los pacientes que tenían indicado tratamiento con controladores de la FC presentaron una frecuencia basal significativamente inferior al resto de la población.

#### **6.3.1. Frecuencia cardíaca en pacientes hipertensos**

En el caso de los antagonistas de los receptores  $\beta$ , una FC basal inferior al resto de pacientes es esperable debido a su mecanismo de acción cardiovascular, inhibiendo la actividad del receptor  $\beta_1$ . Como consecuencia, se reduce la frecuencia cardíaca por la disminución de la frecuencia de descarga del nódulo sinusal y por la disminución de la velocidad de conducción del nódulo auriculoventricular. A su vez, los betabloqueantes actúan en función del nivel previo de activación simpática, lo que implica que la efectividad del control de la FC se manifiesta mejor ante situaciones que generan taquicardia como el ejercicio o el estrés (173).

Por su parte, los efectos hemodinámicos de los antagonistas del calcio, como su nombre indica, se deben al bloqueo de los canales de calcio tipo L de corazón y vasos de manera uso-dependiente y voltaje-dependiente. Lo primero implica que mientras más se abra el canal, mayor será el bloqueo y por ende su efectividad aumenta a frecuencias cardíacas altas (principalmente para verapamilo y diltiazem) (172). En segundo lugar, el bloqueo voltaje-dependiente hace que mientras más despolarizada se encuentre la membrana, más efectivo sea el antagonismo y, en consecuencia, su acción sea mayor en la pared muscular vascular (potencial de membrana de -90 mV) que en las células nodales (potencial de membrana -60 mV) (172). Es por esta razón que los pacientes que presenten ritmo sinusal u otros ritmos con respuestas ventriculares bajas, la conducción auriculoventricular se encuentre poco deprimida; mientras que, en aquellos con tendencia a frecuencias altas como las taquicardias supraventriculares, las frecuencias se encuentren controladas (172).

Esto explicaría no solo la diferencia en las frecuencias cardíacas basales de los pacientes en tratamiento con estos fármacos, sino también la significancia encontrada para las frecuencias pre y postintubación de los mismos. Sin embargo, a pesar de estos datos, la FC postintubación ha sido significativamente mayor que la preintubación y la basal tanto en los pacientes en tratamiento como en los sin él. Esto sí estaría justificado por la descarga adrenérgica generada por un estímulo doloroso importante como es la laringoscopia.

#### **6.4. Variación de la frecuencia cardíaca**

Las variaciones observadas en la FC en los tres momentos del estudio han sido las esperables. Entre la basal y la preintubación se observó un descenso estadísticamente significativo, que pudiera estar relacionado con los efectos del propofol sobre el nódulo sinusal y en la conducción auriculoventricular (61). Una vez realizada la laringoscopia, se observó un aumento de la misma que correspondería a la respuesta fisiológica al aumento de catecolaminas plasmáticas provocado por el estímulo doloroso (168).

No se observaron en este estudio bradicardias extremas que requirieran el uso de fármacos anticolinérgicos, lo que se explicaría porque la incidencia de la misma es relativamente baja a las dosis utilizadas en este trabajo (61).

#### 6.4.1. Porcentaje de reducción de la frecuencia cardíaca

Al analizar el porcentaje de reducción de la FC encontramos que la basal baja de manera no significativa en la preintubación, y que aumenta después del manejo de la vía aérea. Al comparar la misma antes y después de la intubación (FC1 vs FC2), se encontró un aumento escasamente significativo que pierde la significancia al realizar las comparaciones múltiples entre los grupos con la corrección de Bonferroni. Estos hallazgos contrastan con los de Feng CK et al., Hanci V et al. y Ugur B et al., quienes compararon los cambios de la FC y la TA durante la inducción en pacientes premedicados con benzodiazepinas y lidocaína, esmolol o fentanilo. Ambos estudios afirmaron que el fentanilo (3, 2 y 1 µg/kg respectivamente para cada grupo de autores) disminuyó el aumento de la tensión arterial provocado por la intubación, pero no la taquicardia (159,162,174). Es importante destacar que la inducción en el estudio llevado a cabo por Feng CK se realizó con tiopental, cuyos efectos hemodinámicos son similares, pero no comparables con los de propofol. Por otra parte, ninguno de los artículos especifica el tiempo de intubación por lo que es difícil inferir si las variaciones hemodinámicas pudieran estar relacionadas con las diferencias en la duración de la laringoscopia.

Estos estudios también concluyeron que la lidocaína no presentó ningún resultado reseñable y que, de los tres fármacos estudiados, es el esmolol quien mejor previene la taquicardia y la hipertensión provocadas por la laringoscopia y la intubación (159,174). Esto concuerda con nuestros resultados, ya que son los pacientes en tratamiento crónico con betabloqueante y bloqueante cálcico los que presentaron menores oscilaciones de FC.

Nuestros resultados también coinciden con los de Mehendale SG y Rajasekhar P, quienes no encontraron alteraciones reseñables de la FC en los primeros 10 minutos desde la

inducción. Cabe destacar que, a pesar de que la FC se mantuvo prácticamente sin cambios, en ese estudio no realizaron un análisis estadístico de la misma ya que no era el objetivo final del mismo (161). Sin embargo, en la búsqueda de un fármaco que atenuara la respuesta hemodinámica relacionada con la intubación, en la década de los 80 se llevaron a cabo múltiples investigaciones que verificaron que el fentanilo (a dosis de entre 1,5 y 8  $\mu\text{g/kg}$ ) como coadyuvante de la inducción es un fármaco efectivo (175-178). Es probablemente por esta razón, y concordando con lo afirmado por Kautto UM, que la dosis de fentanilo de 2  $\mu\text{g/kg}$  administrada en este estudio permite un control de la taquicardia, pero no de la hipertensión (175).

#### **6.5. Variación de la tensión arterial**

Las tensiones arteriales basales ya han sido analizadas y contrastadas con las diferentes características de nuestra población. El estudio de la variación general de la tensión arterial nos refleja los cambios sufridos en cada uno de los momentos estudiados. Los resultados obtenidos coinciden con lo esperado, teniendo en cuenta los efectos fisiológicos de los fármacos administrados.

La tensión arterial cae significativamente una vez que se administra el propofol y el BIS baja de 60 (TA1) y vuelve a subir en la postintubación (TA2). Múltiples estudios obtuvieron resultados equivalentes a los nuestros (161,179,180). Tanto Masjedi M et al., como Kwok FY et al. tenían como objetivo prevenir los descensos tensionales, ya sea con efedrina como con fenilefrina respectivamente. Pero, a pesar de que la administración de ambos fármacos la hacía menos marcada, encontraron un descenso de la presión arterial significativo en la preintubación (179,180).

Möller Petrun A y Kamenik M presentaron datos similares al estudiar los cambios cardiovasculares antes y después del manejo de la vía aérea en 46 pacientes con riesgo ASA elevado (III), premedicados con midazolam oral a los que, posteriormente de haber



administrado un bolo de fentanilo de 3 µg/kg, se les inicia una perfusión de propofol o etomidato. Si bien la administración no fue en bolo, como es nuestro caso, utilizaron monitor de BIS para determinar el momento óptimo de profundidad anestésica y calcularon la dosis total administrada que resultó ser similar a la nuestra de los grupos 3 y 6 ( $1,14 \pm 0,33$  mg/kg) (181). A pesar de haber observado una caída significativa de la presión arterial media, el mayor descenso ocurrió en los primeros 5 minutos después de la intubación; lo que contrasta con nuestro pico de hipotensión acaecido en el momento de la preintubación (181). En su caso, podría deberse a que una vez intubado el enfermo se inició sevoflurano por vía inhalatoria, lo que podría haber presentado un efecto depresor con acción sinérgica con los fármacos administrados previamente (fentanilo y propofol o etomidato según el caso).

Más allá de las diferencias encontradas con estos autores, debemos recordar que la administración de propofol genera hipotensión mediada por su acción sobre el sistema nervioso autónomo y por su efecto directo sobre el endotelio vascular (161). Ambos mecanismos provocan una vasodilatación de predominio venosa; que genera, principalmente, una disminución de la precarga y de las resistencias vasculares sistémicas (por su componente arteriolar) (182). Por otra parte, el estrés físico generado por la laringoscopia aumenta la descarga catecolaminérgica que, al actuar sobre los receptores alfa y beta, compensan de manera parcial el efecto hipotensor mediante vasoconstricción, taquicardia y aumento de la contractilidad (168). Es por estas razones que las variaciones medias de la tensión arterial obtenidas en los momentos estudiados (basal-preintubación-postintubación) son esperables.

#### 6.5.1. Variación de la tensión arterial en pacientes hipertensos

En los pacientes hipertensos estas variaciones de la tensión arterial son significativamente superiores a los pacientes sanos, más allá del tipo de tratamiento con el que se encuentre: dietético o farmacológico. Se debe tener en cuenta que en los pacientes hipertensos hay un descenso relativo del volumen intravascular, por lo que un agente inductor

que provoque vasodilatación disminuiría significativamente el retorno venoso con las consecuencias hemodinámicas que eso conlleva (183).

Asimismo, los pacientes hipertensos tienen una respuesta más marcada a los estímulos dolorosos de la cirugía o la intubación debido a la hipertrofia del músculo liso vascular, pudiendo generar elevaciones tensionales más significativas (183).

#### 6.5.2. Porcentaje de reducción de la tensión arterial

En este trabajo hemos decidido estudiar el porcentaje de reducción individual de las tensiones arteriales, en vez de comparar la diferencia entre las mismas, ya que resulta más relevante cuantificar la reducción en una unidad equiparable entre todos los casos.

Es difícil contrastar la reducción media de la tensión arterial obtenida en este estudio (aproximadamente 20% para cada una de las evaluadas) con otros trabajos debido a la vasta variedad en los resultados de los diferentes autores. Mehendale SG y Rajasekhar P describen una incidencia de 30% para la TAS y 42% para la TAM, Marik PE un 25-40%, Rusch D et al. un 33-35%, Möller Petrun A y Kamenik M un 20% y Kawasaki S et al. un 23% (161,181,184,185). Las probables diferencias radican en el método de estudio aplicado (bolos manuales, infusiones continuas y TCI), los fármacos utilizados de manera concomitante y el objetivo final del trabajo.

##### *6.5.2.1. Porcentaje de reducción de la tensión arterial según el riesgo anestésico*

Al analizar las características demográficas de los pacientes, el ASA es un factor de riesgo para presentar hipotensión (40,185). Esto coincide con nuestros resultados, que mostraron que los enfermos de mayor riesgo (ASA III y IV) presentaron una reducción de 17%, 13% y 8% entre las cifras basales y la postintubación (b-2) de las tensiones arteriales sistólica, media y diastólica respectivamente. Mientras que los de menor riesgo sólo sufrieron una disminución de 7%, 3% y -1% en las mismas para la misma comparación. En contraste, en un estudio en donde se compararon 642 pacientes de riesgo ASA III y IV con 642 pacientes de características

demográficas similares pero ASA I y II, encontraron que un tercio aproximadamente de los pacientes sufrió hipotensión (12,6% y 17,4% para bajo y alto riesgo respectivamente, sin diferencias significativas entre estos valores). Sin embargo, este último trabajo se realizó en procedimientos endoscópicos sin intubación orotraqueal, cuya sedación se realizó por una enfermera especializada que titulaba la dosis de propofol con un bolo de 20 mg y dosis subsiguientes de 10-20 mg en los de bajo y 10 mg en los de alto riesgo hasta alcanzar la pérdida de consciencia de manera subjetiva. Esto quiere decir que el método de administración no fue similar para ambos grupos (186).

Por otra parte, en nuestros resultados, los pacientes de menor riesgo (ASA I y II) sufrieron un mayor aumento de las cifras tensionales después de la intubación endotraqueal. Esto se observa al comparar la variación de TAS, TAM y TAD sufrida en el momento previo y posterior a la intubación endotraqueal (1-2) que es de 11%, 15% y 17% para los de menor ASA y 5%, 8% y 10% respectivamente para los III y IV. Esto es debido a que el envejecimiento de los receptores cardíacos está ocasionado no solo por la edad, sino por la presencia de enfermedades limitantes crónicas y el tratamiento con fármacos como IECA, ARA2, bloqueantes cálcicos y de receptores beta. Esta degeneración del receptor, disminuye su respuesta a la estimulación beta adrenérgica y, como consecuencia, disminuye la respuesta fisiológica de elevación de la FC, la presión arterial, la fracción de eyección y el gasto cardíaco (187,188).

Respecto a la reducción entre la basal y la preintubación, solo hemos encontrado diferencias significativas en la TAS (24% para los de alto y 19% para los de bajo riesgo). Si bien Goodchild CS y Serrao JM afirman que la vasodilatación ocasionada por el propofol es de predominio venoso, múltiples autores abogan que la reducción en el influjo de calcio intracelular provoca una caída de la precarga, pero también de la postcarga y de la contractilidad cardíaca (21,27,49,182). Sumando a esto la acción directa del propofol sobre el endotelio vascular, se

explicaría que su administración provoque una disminución significativa de la tensión sistólica, con menos repercusión sobre la diastólica.

#### *6.5.2.2. Porcentaje de reducción de la tensión arterial en pacientes hipertensos*

En los pacientes hipertensos, como lo ya esperado y ampliamente analizado con anterioridad, las diferencias entre las presiones sistólicas y medias fueron significativas en todas sus comparaciones. Siendo mayor el porcentaje de reducción en los pacientes hipertensos, que en aquellos que no lo son, cuando se comparan la basal con la preintubación ( $18 \pm 14\%$  vs  $24 \pm 12\%$  para la TAS y  $19 \pm 13\%$  vs  $23 \pm 11\%$  para la TAM) y con la postintubación ( $6 \pm 17\%$  vs  $17 \pm 18\%$  para la TAS y  $3 \pm 19\%$  vs  $12 \pm 18\%$  para la TAM). Como lo discutido previamente al analizar las variaciones de las tensiones medias en los pacientes hipertensos; es de esperar que, al presentar bloqueos de las vías fisiológicas de respuesta hemodinámica, sufran una mayor reducción de la presión arterial (183).

Sin embargo, en estos pacientes la presión diastólica no mostró cambios reseñables, excepto para la comparación entre la basal y la postintubación ( $-1 \pm 22\%$  vs  $7 \pm 21\%$ ). Nuestros resultados son similares a Cressey DM et al. que, a pesar de encontrar diferencias en la reducción de la TAS y la TAM, los cambios en la TAD no alcanzaron la significancia estadística (158). Esto podría deberse al hecho de que, con el paso del tiempo y la progresión de la aterosclerosis, hay un mayor depósito de calcio y colágeno en la pared arterial de aorta y grandes arterias, asociados al desgaste de la elastina parietal. Como consecuencia, disminuye la elasticidad y aumenta la rigidez de la pared arterial. Estos cambios producen un aumento en la tensión sistólica y una disminución en la diastólica, que aumentan consecuentemente la presión de pulso (TAS – TAD). En los pacientes hipertensos, estos cambios ocurren de manera más acelerada (170). Es por esta razón que los nuevos objetivos terapéuticos basados en el análisis del riesgo cardiovascular y la mortalidad de la hipertensión, no se basan en las cifras de la TAD como solían hacerlo. Sino que buscan normalizar la TAS y la presión de pulso (189).

Al analizar los pacientes en tratamiento con controladores de la FC, nuestros resultados coinciden con un estudio retrospectivo llevado a cabo por Phillips AT et al. que encontraron que el tratamiento previo con betabloqueantes era un factor de riesgo de hipotensión en la inducción y de mortalidad en los primeros 30 días postoperatorios (190). En este estudio, estos pacientes y aquellos con tratamiento antihipertensivo, los porcentajes de reducción para la TAS y la TAM b-1 y b-2 son similares a los obtenidos para los pacientes hipertensos. De esto podemos inferir que en el grupo de pacientes hipertensos se encuentran abarcados los que tienen indicado tratamiento antihipertensivo o controlador de la FC y aquellos que están en tratamiento con medidas higiénico dietéticas. Por ende, los resultados obtenidos mostrarán una disminución similar. Por las mismas razones, en estos pacientes observamos poca alteración de las cifras diastólicas.

#### 6.5.3. Grupos de dosis de propofol

Las diferencias significativas se encontraron entre la dosis de 1 y de 2 mg/kg, tanto para la TAS, como para la TAM y la TAD. El porcentaje de reducción osciló entre los 17% para la dosis más baja y 23-24% para la más alta. Esto contrasta con los resultados obtenidos por Rusch D et al., que en su ensayo de 240 pacientes compararon la hipotensión en dos grupos aleatorizados (inducción con 2 mg/kg de propofol y dosis de propofol titulada según el valor de BIS) y obtuvieron una incidencia del 45% para los de dosis por peso. Este valor es bastante superior al encontrado en este estudio y podría estar relacionado a la premedicación administrada con eterocoxib y tapentadol, a que la administración de los fármacos se realizó mediante bomba de infusión intravenosa y a que consideraron hipotensión solamente a cifras de TAM < 60 mmHg, sin considerar las variaciones de la TAS y la TAD (184).

Por otra parte, Billard V et al. estudiaron la administración de propofol a dosis de entre 2 y 3,5 mg/kg en la inducción anestésica y observaron que la respuesta hemodinámica es similar independientemente de la dosis dispuesta. De esta manera concluyeron que la dosis de 2 mg/kg

es la que presenta máximo poder hipotensivo, ya que a partir de ese valor la disminución de las cifras tensionales no es superior (57).

Teniendo en cuenta que en nuestro trabajo hemos utilizado dosis inferiores a ese punto de corte, nuestros resultados apoyarían la idea de que la hipotensión ocasionada por el propofol es dosis dependiente, al menos por debajo de esas cifras (21,48,190). Sin embargo, hay que tener en cuenta que en cada grupo de dosis (1 y 2 mg/kg) hay pacientes pertenecientes a los grupos de tiempo 1 y 2 minutos. Esto significa que no estamos estudiando la dosis de manera individual, sino que también estamos incluyendo aleatoriamente la variable tiempo.

#### 6.5.4. Grupos de tiempo entre el fentanilo y el propofol

Si bien el tiempo transcurrido al efecto pico del fentanilo es de 4,3 minutos aproximadamente, Stanley TH afirma que el efecto analgésico ocurre entre 1 y 2 minutos después de su administración intravenosa (84). Es por esta razón que en este trabajo se comparó estos dos períodos de tiempo para intentar aprovechar el momento analgésico óptimo, y así poder disminuir la dosis de propofol.

Otra manera de poder sacar provecho del pico de efecto analgésico sería medir las concentraciones plasmáticas de fentanilo. La bibliografía dice que una concentración de 0,2 a 1,2 ng/ml implican un grado significativo de analgesia (84). En nuestro caso, no contamos con la posibilidad de medir concentraciones plasmáticas de estos fármacos. Además de que para medir estas concentraciones necesitaríamos un acceso arterial que no siempre es necesario en las cirugías estudiadas.

El mismo trabajo afirma que las concentraciones de fentanilo necesitarían ser significativamente superiores en pacientes en tratamiento crónico o aquellos que hayan desarrollado tolerancia a opioides (84). Sin embargo, en nuestro caso no se observaron diferencias significativas en estos pacientes en el tiempo que tardan en alcanzar el estado de

hipnosis. Esto podría deberse al hecho de que solo 9 pacientes de los 186 estudiados se encontraban en tratamiento previo con opioides (ya sea parches de fentanilo o morfina intravenosa u oral). Además, habría que tener en cuenta que la dosis que hemos utilizado de fentanilo era calculada según el peso del enfermo y que no era el objetivo de nuestro trabajo determinar si los pacientes en tratamiento con opiáceos requieren más dosis de fentanilo en la inducción.

Respecto de los resultados obtenidos al estudiar los dos grupos de tiempo (1 y 2 minutos), encontramos que los pacientes pertenecientes al grupo de 1 minuto mantuvieron mayor estabilidad hemodinámica durante la intubación (1-2), con diferencias significativas para las tres tensiones estudiadas. Si bien esto parece sorprendente, estas diferencias podrían basarse en que la sinergia farmacológica entre ambos fármacos es mayor mientras más alta es la concentración plasmática de fentanilo (84).

#### 6.5.5. Grupos de tiempo-dosis

Al asociar los grupos de dosis a los tiempos de estudio que hemos establecido, no observamos diferencias significativas excepto para las comparaciones de la pre y postintubación (1-2). El grupo 5 (1 minuto - 1,5 mg/kg) fue el que mostró mayor estabilidad hemodinámica con solo una variación del  $-3\pm 16\%$  para la TAS, con diferencias significativas respecto del grupo 1 (2 minutos - 2 mg/kg) que alcanzó el  $-22\pm 27\%$  y el 2 (2 minutos - 1,5 mg/kg) con el  $-21\pm 28\%$ . Por su parte, la TAM también mostró diferencias entre el grupo 5 ( $-8\pm 19\%$ ) y el 1 ( $-27\pm 31\%$ ).

Estos resultados apoyan la teoría de la sinergia existente entre estos dos grupos farmacológicos y coinciden con los resultados de Billard V et al. Estos autores analizaron los cambios hemodinámicos que se generan en torno a la intubación orotraqueal en 120 pacientes (lo que en este estudio correspondería a 1-2), comparando diferentes dosis de propofol (2-3,5 mg/kg) de manera individual y asociadas a fentanilo (2-4  $\mu\text{g/kg}$ ). Observaron que la respuesta hemodinámica provocada por este fuerte estímulo no varía en aquellos pacientes que recibieron

solamente propofol, independientemente de la dosis administrada. Sin embargo, una vez que este fármaco se asociaba al opioide, la hipertensión disminuía de manera proporcional a la dosis de fentanilo, pero sin mostrar una relación lineal entre estas dos variables (57).

Por su parte, la TAD mostró diferencias significativas entre los grupos, pero al realizar un estudio post hoc de los mismos, no hubo diferencias entre la comparación de medias individuales. Esto se correlaciona con los resultados de Cressey DM et al. que tampoco encontraron significancia en las variaciones de la TAD, como lo ya analizado con anterioridad en este trabajo (158).

#### **6.6. Dosis extra de propofol**

La necesidad de administrar una segunda dosis de hipnótico fue estadísticamente más frecuente para los grupos que incluían una dosis de 1 mg/kg de propofol (grupo 3 y 6). Este resultado se repite al estudiar los pacientes mayores y menores de 55 años por separado.

En la ficha técnica de propofol se afirma que las dosis necesarias para la inducción anestésica pueden oscilar entre 1 y 2,5 mg/kg, con las menores dosis utilizadas en pacientes mayores o aquellos con riesgo anestésico alto (ASA III-IV) (191). Según los resultados obtenidos en este estudio, una dosis de 1 mg/kg presenta poca efectividad a la hora de alcanzar una profundidad hipnótica aceptable, independientemente de la edad el paciente. Esto se contradice con los hallazgos de Schnider TW et al. quienes describieron que los mayores de 75 años son hasta dos veces más sensibles al propofol que los pacientes menores de 25 años (40). Dado que el trabajo citado se realizó con un tamaño muestral de sólo 24 voluntarios sanos, podríamos dudar de que esas observaciones puedan generalizarse a la población de mayor riesgo.

Respecto del riesgo anestésico, como lo recomendado por el fabricante, sí hemos encontrado que los pacientes sanos o con enfermedades no limitantes (ASA I y II) precisaron con



más frecuencia de una administración adicional de propofol, que aquellos de mayor riesgo. Es conocido que, generalmente, las patologías graves que elevan el riesgo anestésico (diabetes mellitus mal controlada, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, respiratoria, hepática o renal, etc.), aumentan su prevalencia de manera proporcional a la edad. Heuss LT et al. en su estudio sobre la sedación consciente en pacientes mayores de 70 años, presentó una muestra poblacional de 1786 pacientes divididos en grupos de 70-85 años y mayores de 85 años con un grupo control de 2534 enfermos menores de 70 años. Mientras que en el grupo control sólo el 33,5 % de pacientes presentaban un riesgo anestésico alto (ASA III y IV), en los otros grupos ese valor alcanzó el 61,7% para los individuos de edad intermedia y 80,5% para los más añosos (192). Esa distribución es similar a la encontrada en este estudio, en donde la edad media de los enfermos clasificados como ASA III-IV era de 70 años, mientras que los pacientes de bajo riesgo presentaron una edad media de 52 años.

En resumen, si bien en nuestro trabajo no hemos encontrado diferencias en la edad cuando analizamos las dosis, basándonos en lo previamente expuesto, podría inferirse que los pacientes de mayor riesgo, y por ende de mayor edad, precisan menos dosis de propofol para alcanzar una hipnosis adecuada. Esto se relaciona con lo planteado anteriormente de que los pacientes más frágiles, más sensibles a los hipnóticos y con peor reserva hemodinámica, no precisen un bolo adicional.

#### **6.7. Drogas vasoactivas**

Las DVA se utilizan en este entorno para mejorar el estado hemodinámico, ya sea hipotensión, bradicardia o ambas. En este estudio se registró el uso de las mismas, pero no se especificó cual fue utilizada, quedando a criterio del operador si utilizar efedrina o fenilefrina, ya que ambos fármacos han mostrado eficiencia en la prevención y el tratamiento de la hipotensión relacionada a la inducción anestésica con propofol, comparadas entre sí y con la administración de una carga de volumen (179,180,193-195). Sin embargo, los criterios de uso

han sido claros basándonos en cifras de TAS y TAM seguras (90 y 60 mmHg respectivamente), por debajo de las cuales se producen consecuencias deletéreas sobre la función de órganos vitales, aún mantenidas durante cortos periodos de tiempo (menos de 10-15 minutos) (60,196).

De los pacientes estudiados solo en el 5,4% de los casos se utilizaron estas drogas, un valor bastante menor al obtenido por Mehandale SG y Rajasekhar P, cuyos pacientes alcanzaron el 23% después de administrar 2 µg/kg de fentanilo y una dosis titulada de propofol hasta alcanzar la pérdida de la consciencia (161). Es justamente este punto el que podría marcar la diferencia, ya que en nuestro estudio se utilizó una dosis/peso fija de hipnótico según el grupo de pertenencia. Además, si bien no incluyó a los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, ese estudio retrospectivo abarcó a todos los pacientes programados para cirugías con anestesia general e intubación orotraqueal. Esto significa que los pacientes hemodinámicamente inestables o con riesgo aumentado de complicaciones asociadas a la hipotensión, que en este trabajo han sido excluidos, fueron incluidos.

No observamos diferencias para la urgencia de la cirugía y el sexo de los pacientes. Esto contrasta con lo encontrado por Hug CC Jr. et al. en un análisis de más de 25.000 pacientes de un amplio rango etario, en el que las mujeres presentaron más hipotensión. A pesar de este hecho, el uso de DVA en este amplio estudio no alcanzó el 1% (60). En primer lugar, al ser un estudio retrospectivo, no se utilizaron opioides de manera sistemática en la inducción, pero se encontró que la hipotensión era más pronunciada en los pacientes en que sí se utilizaron opioides o benzodiazepinas. En segundo lugar, en nuestro caso, la prevalencia en el uso de fármacos vasoactivos ha sido muy baja para el tamaño muestral (10 en 186 pacientes) y es probablemente por esta razón que, si existiese diferencia entre ambos sexos, no haya sido reflejada en nuestros resultados.

Sí encontramos coincidencia con los resultados del estudio de este autor respecto de la edad de los pacientes, siendo necesaria la administración de fármacos vasoactivos más

frecuentemente en individuos de mayor edad (60). Esto apoya la idea de la mayor labilidad y sensibilidad a los diferentes fármacos de los adultos mayores.

Sorprendentemente, los pacientes en tratamiento con antihipertensivos no requirieron más DVA que los que no tenían indicados estos fármacos. El mecanismo de acción de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) se basa en el incremento de las bradicininas (que a su vez aumentan la concentración del potente vasodilatador, óxido nítrico) y, principalmente, en el bloqueo de la conversión de angiotensina I en angiotensina II y consecuentemente en el bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona (197). Por su parte, los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), como su nombre lo indica, actúan mediante la unión a este receptor, impidiendo la acción de la angiotensina II (197). Cualquiera sea el caso, todas las guías actuales de manejo perioperatorio de fármacos antihipertensivos recomiendan la suspensión de los mismos 24 horas antes de la cirugía ya que se asocia a una reducción significativa de las complicaciones cardiovasculares y de la mortalidad a los 30 días (164,165). Teniendo en cuenta este punto, la probable explicación de la falta de necesidad de DVA en pacientes en tratamiento antihipertensivo podría basarse en el cumplimiento de la suspensión del tratamiento crónico y que, aunque persistiese concentración plasmática del fármaco, sólo se encuentra bloqueada una única vía de respuesta fisiológica hipertensiva.

En contraste, los pacientes en tratamiento con fármacos controladores de la FC presentaron más hipotensión grave con DVA que aquellos que no los tenían pautados. Las últimas actualizaciones sobre manejo de fármacos antihipertensivos recomiendan el mantenimiento de los betabloqueantes y bloqueantes cálcicos hasta el día de la cirugía (164,165). Esto podría explicar el hecho de que los antihipertensivos del tipo IECA y ARA II no mostraran hipotensión significativa al haberse excedido el tiempo de su vida media, mientras que los reguladores de la FC que no fueron suspendidos, sí la produjeran.

Por su parte, los pacientes en tratamiento concomitante antihipertensivo y betabloqueante/bloqueante cálcico sí mostraron una asociación estadística con la necesidad de DVA. Esto es previsible ya que por sí mismos los segundos presentaron una diferencia estadística, y por ende al estudiar los pacientes en tratamiento concomitante de ambos fármacos es esperable que los resultados mantengan la significancia. Además, debe considerarse que la respuesta fisiológica a la hipotensión se basa en el aumento de la FC, la vasoconstricción periférica y la contractilidad cardíaca. En los pacientes que toman ambos grupos de fármacos, se ve estimulada la vía del óxido nítrico (en pacientes en tratamiento con IECA), disminuida la contractilidad (bloqueantes de los canales del calcio) y bloqueada la vía del sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA y ARA II) y la vía simpática (betabloqueantes) y, como consecuencia, presentan una menor capacidad de respuesta al estímulo hipotensor (198).

Respecto de la dosis de hipnótico, sabiendo que los efectos del propofol son dosis dependiente, es esperable que los pacientes que recibieron 2 mg/kg de propofol hayan requerido más DVA que los otros grupos de dosis (48,199). Sin embargo, una vez que se quitan de la muestra los pacientes que requirieron una segunda dosis de propofol (que en su mayoría pertenecen al grupo de dosis de 1 mg/kg), perdemos la diferencia estadística. Esto último tomaría en cuenta las dosis íntegras administradas; ya que, por ejemplo, los pacientes que recibieron una dosis de 1mg/kg pero que luego requirieron una dosis extra, recibieron una dosis total de 1,5 mg/kg. Sin embargo, no pueden ser considerados dentro del grupo de dosis 1,5 mg/kg ya que la administración no fue conjunta sino con una diferencia de aproximadamente 120 segundos. Este resultado no implicaría que la hipotensión no dependa de la dosis, sino que las dosis utilizadas no generan una hipotensión lo suficientemente grave como para necesitar DVA.

De la misma manera, los tiempos de manera individual (1 y 2 minutos) y los grupos de tiempo dosis tampoco mostraron diferencias significativas respecto de la necesidad de DVA.

Bajo el mismo criterio, esto no implica que haya diferencias en el desequilibrio hemodinámico, sino en la gravedad del mismo.

Respecto de la bradicardia y la necesidad de administrar fármacos anticolinérgicos (atropina), en este estudio ningún paciente presentó una alteración de la FC que justificara su uso. Este resultado coincide con el encontrado por otros autores que, si bien apreciaron una disminución de los latidos por minuto, esta no precisó tratamiento farmacológico (158,161).

#### **6.8. Tiempo hasta la profundidad anestésica óptima**

La monitorización del BIS está validada científicamente como forma de medir la profundidad anestésica, ya que se correlaciona de manera precisa con las concentraciones objetivo y los niveles de sedación producidos por propofol (148,181,200-202). Múltiples trabajos han comparado los valores de BIS con los signos clínicos de pérdida de consciencia (pérdida de respuesta verbal, del reflejo palpebral, de la apertura ocular, etc.), encontrando que el uso de este monitor reduce el consumo de fármacos anestésicos y los tiempos: al despertar, a la apertura ocular, a la respuesta a comandos verbales, a la extubación, al alta de la unidad de recuperación postanestésica (150,203-206).

Hemos encontrado muchos estudios comparando el BIS con otros métodos y monitores que valoran la profundidad anestésica. Los que lo cotejan con los potenciales evocados, como el Narcotrend o el de actividad eléctrica cerebral evocada (AAI), fueron estudiados por Recart A et al., Kreuer S et al. y White PF et al. sin hallar diferencias entre ellos (203,204,207,208). Otros trabajos también utilizaron BIS como parámetro para comparar la efectividad de nuevos monitores de entropía, de estado cerebral, de índice del estado del paciente (PSI), etc., encontrando una buena concordancia entre ellos (149,209-212). Es por estas razones que en este estudio se utilizó monitor de BIS para valorar el estado de hipnosis de los enfermos.

La razón por la cual decidimos usar un monitor, y no basarnos en los parámetros clínicos de pérdida de consciencia, fue que queríamos asegurarnos que se alcanzara una profundidad óptima para el manejo de la vía aérea con las dosis y tiempos establecidos. Además, debíamos determinar si las medidas adoptadas en este trabajo (prolongar el tiempo entre la administración de los dos fármacos y utilizar diferentes dosis de hipnótico) no prolongaban excesivamente el tiempo en alcanzar la hipnosis.

El tiempo medio en que los pacientes perdieron la consciencia fue de 46 segundos. Estos resultados coinciden con los obtenidos por Moffat AC et al. quienes estudiaron los cambios que genera la asociación de opioides al propofol en la inducción anestésica. Estos autores encontraron que con 1 µg/kg de fentanilo y una dosis inicial de propofol de 1,5 mg/kg y administraciones adicionales de 20 mg cada una, el tiempo medio en alcanzar la inconsciencia (determinada cuando el paciente dejaba de contar) fue de 45 segundos (213). Se debe tener en cuenta que, a pesar de haber utilizado una dosis de fentanilo significativamente menor a la nuestra, al titular la dosis de propofol, utilizaron una carga final de hipnótico bastante superior a las utilizadas en nuestro estudio ( $2,67 \pm 0,51$  mg/kg).

Los pacientes que recibieron premedicación tardaron menos tiempo en alcanzar la hipnosis que los que no la recibieron, sin importar el grupo de estudio al que pertenecieran. Esto es esperable debido a la interacción existente entre las benzodiazepinas y los fármacos anestésicos, y ya analizada previamente en este trabajo. No podemos olvidar que el midazolam a dosis elevadas puede ser utilizado como agente inductor; por ende, ayudaría como coadyuvante a alcanzar la hipnosis (8,9,158).

Al estudiar el tiempo que tardan los enfermos en alcanzar la profundidad anestésica en los diferentes grupos observamos una prolongación clara del mismo para los grupos de menor dosis (1mg/kg). Sin embargo, también encontramos que fueron estos mismos grupos quienes precisaron más dosis extras. Teniendo en cuenta que estas dosis fueron administradas cuando

al cabo de 120 segundos el paciente no había alcanzado el punto de corte del BIS (o bien lo había alcanzado, pero este había vuelto a subir previo a la intubación), esta diferencia no tiene un valor significativo. Es por ello que se decidió realizar esta comparación removiendo los enfermos que precisaron una carga extra de propofol. Al hacer esto, la diferencia estadística entre los distintos grupos se perdió. Esto implicaría que las medidas aplicadas en este trabajo no alargan el tiempo de pérdida de consciencia y, por ende, no aumentan los riesgos inherentes a esa prolongación en que el paciente se encuentra inconsciente y se asegura la vía aérea (broncoaspiración, desaturación, etc.). Resultados similares se obtuvieron al estudiar a los enfermos divididos por grupos de edad.

Respecto de la pérdida de consciencia, nuestros resultados coinciden con lo planteado por Fukuda K., quien afirma que, en voluntarios sanos, al asociar fentanilo a la inducción con propofol, no se observan cambios en el BIS. Pero si describe que esta coadministración reduce los aumentos del BIS inducidos por estímulos dolorosos (11). En este estudio no valoramos los aumentos de este parámetro con respecto a la laringoscopia, pero sí se registró los casos en que este ascendió del valor de corte (administrándose una dosis extra de hipnótico).

Se han planteado retardos en la señal del monitor del BIS de más de 15 segundos, lo que aumentaría la probabilidad de recuperación transitoria de la consciencia o de despertar intraoperatorio (184,214). Sin embargo, en este trabajo el fin de utilizar este monitor de profundidad anestésica era contar con un parámetro numérico objetivo que permitiera comparar el tiempo hasta la pérdida de la consciencia. Es más, teniendo en cuenta que el equipo de BIS utilizado para todos los pacientes del estudio fue el mismo, el sesgo con el que contamos es la variación interindividual de los pacientes y no del monitor, que mantendría el mismo tiempo de retardo en todos los casos.

Por su parte, Lysakowski C et al. explican que, en presencia de fentanilo, alfentanilo, remifentanilo y sufentanilo, la pérdida de consciencia ocurre a una concentración más baja de

propofol y a un BIS más alto que cuando se administra el hipnótico como fármaco único. De esta manera, sugieren que los efectos hipnóticos del propofol se ven potenciados por concentraciones analgésicas de opioides, sin cambios en el valor del BIS (215). En primer lugar, estos autores utilizaron infusiones en modo TCI, tanto para los opioides como para el propofol, y no en administración de bolo manual como es nuestro caso. En segundo lugar, la pérdida de consciencia fue evaluada de manera subjetiva mediante la respuesta a órdenes verbales o a sacudidas leves, y luego contrastada con el valor del BIS cuando no hallaron respuesta. Por último, las comparaciones de su trabajo tenían el fin de cotejar el grupo control (propofol + solución fisiológica) con la asociación de propofol con diferentes opioides, y no de diferentes dosis de propofol como es nuestro caso. A pesar de estas diferencias, tampoco observaron variaciones en el valor del BIS.

#### **6.9. Muestra dividida por grupos de edad**

Los estudios realizados con propofol utilizan diferentes puntos de corte de edad para analizar el impacto en la población mayor. La ficha técnica de este fármaco establece que, en mayores de 55, las dosis del hipnótico podrían reducirse (191). Es por esta razón, que en este trabajo se dividió a la muestra en dos grupos de edad siguiendo esta recomendación. Sin embargo, hay estudios que fijan la edad de corte en 60 o en 65 años (185,190,216).

El hecho que está inequívocamente demostrado es que la edad es un factor importante en las necesidades de propofol (163,184). La razón ya ha sido explicada previamente, pero incluye el bajo volumen de distribución (menor compartimento central) que aumenta la concentración plasmática del fármaco, la disminución de la proporción de proteínas plasmáticas que aumenta la cantidad de fármaco libre y una disminución del gasto cardíaco en la población geriátrica (217).

En consecuencia, nos pareció interesante dividir la muestra en dos grupos de edad y compararlos entre sí e individualmente.



Como lo esperado, los pacientes de mayor edad presentaron riesgo anestésico más elevado. Esto no es sorprendente debido al hecho de que con el paso de los años la incidencia de enfermedades aumenta y el daño causado por las mismas se va acumulando. Por ejemplo, un paciente de 50 años diabético e hipertenso en tratamiento farmacológico sería catalogado como ASA II, debido a que sus enfermedades no producen una incapacidad o limitación funcional (218). Con el paso de los años, la diabetes va generando cambios a nivel micro y macrovascular que derivan en lesiones a nivel renal, cerebral y vascular, predisponiendo a insuficiencia renal, coronariopatía, infartos cerebrales, aneurisma de aorta, etc. (219). Por su parte la hipertensión mal controlada o de larga data genera lesiones vasculares con ateromatosis y remodelado de la pared ventricular por el aumento mantenido de la postcarga que también predispone a eventos coronarios o a insuficiencia cardíaca (220). Por ende, al alcanzar los 65 años, ese mismo paciente probablemente se encuentre dentro de la categoría ASA III.

Esto también explicaría por qué las cifras tensionales basales son mayores en el grupo de pacientes más añosos. Ya que en este grupo se encontró mayor incidencia de hipertensión y de tratamiento farmacológico antihipertensivo y betabloqueante/bloqueante cálcico. Además, al comparar las cifras basales de los pacientes hipertensos de ambos grupos, no se hallaron diferencias. Esto último apoya la teoría de que son los pacientes hipertensos quienes presentan cifras basales más altas, independientemente del grupo de edad en el que se encuentren comprendidos.

También se encontraron diferencias respecto de la FC pre y postintubación entre ambos grupos etarios. Los pacientes de menor edad presentaron cifras superiores a los mayores de 55 años en esos dos momentos concretos. Esto podría deberse a que los pacientes más añosos presentan una disminución en la respuesta del receptor adrenérgico a estímulos y que, al tener mayor incidencia de hipertensión y arritmias, se encuentran en tratamiento controlador del

ritmo cardíaco con más frecuencia (187,188). Por ende, no podrían responder con la misma efectividad a la descarga adrenérgica provocada por la laringoscopia. Es por ello que comparamos a los pacientes en tratamiento betabloqueante/bloqueante cálcico de ambos grupos, no encontrando diferencias significativas en la FC. Esto último apoya la hipótesis de que el tratamiento controlador del ritmo cardíaco no permite responder con taquicardia.

Al analizar las variaciones de las cifras tensionales medias, ambos grupos etarios mostraron un descenso en el momento de la preintubación y un ascenso después de la colocación del tubo endotraqueal. Sin embargo, la única diferencia que encontramos en el análisis individual de cada grupo es que en los pacientes jóvenes la comparación de las tres tensiones en la postintubación respecto de la basal (b-2) no fue significativa. Mientras que, en los pacientes de mayor edad, sí que lo fue. Un estudio realizado sobre 120 pacientes menores de 65 años, de bajo riesgo anestésico, no encontró diferencias significativas en los valores basales respecto de las cifras postintubación al utilizar una dosis de 2 µg/kg de fentanilo y dosis superiores a 2 mg/kg de propofol (57). Esto va en concordancia con lo ya planteado en múltiples ocasiones a lo largo de este trabajo, de que los pacientes más añosos presentan más dificultad a la hora de responder hemodinámicamente al aumento de catecolaminas provocadas por la laringoscopia y la intubación.

El dato más interesante en el análisis de los porcentajes de reducción de las cifras tensionales de los grupos etarios es que, en los pacientes menores de 55 años, ninguna de las comparaciones fue significativa. Sin embargo, en los pacientes de mayor edad la mayor parte de los resultados adquieren diferencias reseñables. Esta situación se basa en que el envejecimiento per se induce cambios estructurales y funcionales en el sistema cardiovascular como cambios en los mecanismos reguladores inotrópicos, alteraciones metabólicas y del estrés oxidativo. El inotropismo se ve alterado debido a la hipertrofia o a la marcada pérdida de miocardiocitos. La disminución del rendimiento cardíaco con la edad se ha relacionado también con el descenso

de la función mitocondrial de los miocardiocitos y al aumento del daño oxidativo sobre los mismos (221).

En los pacientes mayores de 55 años, la TAS del grupo 1 ( $36 \pm 12\%$ ) en el momento de la preintubación (b-1) presentó un descenso significativo respecto al grupo 3 (21%). Estos dos grupos se diferencian en la dosis de propofol (2 y 1 mg/kg respectivamente) y la diferencia se explicaría por la hipotensión dosis dependiente que ocurre con valores menores de 2 mg/kg (57).

El grupo 1 también mostró diferencias significativas en los valores de la TAS b-1 respecto de los grupos 5 y 6, que mostraron una reducción de 21-22%. En este caso ya no solo comparamos dosis de propofol, sino que estamos evaluando la variable tiempo. Este resultado nos indicaría que, al esperar un minuto, podemos utilizar dosis más bajas de propofol; y así lograr menos hipotensión, ya que todavía no se ha alcanzado el efecto pico del opioide. Esto va en connivencia con lo hallado por Billard V et al. que en su ensayo sobre 120 pacientes afirmaron que el fentanilo por sí mismo en dosis de 2  $\mu\text{g/kg}$  no trae aparejados cambios cardiovasculares (hipotensión o bradicardia). Pero que, al asociarlo a propofol, la hipotensión será más pronunciada (57). Lo que debe tenerse en consideración es que en ese estudio el propofol se suministró en el momento en que la acción farmacológica de fentanilo era considerada máxima por los autores; es decir, a los cinco minutos desde su administración. Además, contrariamente a nuestros resultados, ese trabajo no encontró una relación entre la dosis de propofol y el impacto hemodinámico afirmando que el máximo efecto hipotensivo se alcanza con 2 mg/kg de propofol. Esto probablemente este asociado al hecho de que estudiaron dosis superiores a las usadas en este estudio (entre 2 y 3,5 mg/kg).

De la misma manera, los porcentajes de reducción de la TAM b-1 fueron similares a los de la TAS, con significancia entre el grupo 1 (31%) con el 3 (21%) y el 5 (21%). Teniendo en cuenta que una reducción mayor al 30% de la basal se asocia a ocurrencia de infarto postoperatorio con

un OR de 1,013 por cada minuto de hipotensión grave; la administración de 2 mg/kg de propofol a los 2 minutos del fentanilo no estaría indicada en pacientes mayores de 55 años (222).

Respecto de los cambios experimentados en el momento de la intubación (1-2), la diferencia significativa se encontró entre el grupo 5 en el que casi no hubo variaciones de las cifras tensionales (2% para la TAS, -1% para la TAM y -4% para la TAD), con los grupos 1 (-27%, -31% y -35% respectivamente) y el 2 (-23%, -25% y -27% respectivamente). Por su parte, la diferencia de la TAD también resultó significativa entre el grupo 5 y el 3 (-27%). La presencia de mayor hipertensión en los grupos 1 y 2 se explicaría porque, al haber sido estos grupos quienes presentaron una mayor reducción de la tensión arterial en el período previo (b-1), la descarga adrenérgica generaría un ascenso similar en todos los grupos pero que al partir de unas cifras inferiores el porcentaje de incremento es superior. Otro punto a tener en cuenta es que, aun no habiendo encontrado diferencias significativas entre los grupos de tiempo-dosis respecto de la utilización de DVA, un descenso superior al 30% requiere su utilización. Es decir que, al momento de la intubación (1-2), estos pacientes ya han recibido efedrina o fenilefrina cuyo efecto se suma al obtenido con la hipertensión provocada por la intubación. De cualquier manera, se observa una clara estabilidad para el grupo de 1 minuto – 1,5 mg/kg en pacientes mayores de 55 años que implicaría un mejor control de la hipertensión de la intubación.

Estos resultados representan una indiscutible relación sinérgica entre el fentanilo y el propofol. Se ha afirmado desde los inicios de la práctica clínica con propofol, que su uso en conjunto con diferentes opioides disminuye las dosis necesarias para alcanzar la pérdida de consciencia (12,223). Se ha comprobado que el propofol inhibe el metabolismo de algunos opioides, aumentando su concentración en aproximadamente un 15%. Inversamente, estos agentes aumentan el volumen de distribución y reducen el aclaramiento del hipnótico, resultando en incrementos de su concentración plasmática de hasta el 20% (224). Estas interacciones permitirían disminuir las dosis hipnóticas del propofol. Sin embargo, la

disminución de las mismas no generaría un beneficio a nivel de los efectos adversos como la hipotensión, ya que se ha descrito que el uso concomitante la agrava (185).

Billard V et al. al estudiar cómo se modifica la respuesta hemodinámica de la intubación con propofol y fentanilo, encontraron que la magnitud de la hipertensión postintubación se reduce significativamente con dosis crecientes de fentanilo. Dentro de sus conclusiones, aclaraban que la administración de ambos fármacos debe ser realizada en estrecha proximidad para que la concentración de biofase y la hipotensión ocurran al mismo tiempo y así evitar la respuesta hemodinámica a la intubación (57). Sin embargo, no especificaban cuál es ese tiempo de separación. En nuestro caso todos los pacientes recibieron la misma dosis de fentanilo (2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), pero al aumentar el tiempo entre la administración de ambos fármacos permitimos un pico sanguíneo mayor y por ende aumentamos la capacidad analgésica del mismo. Con esto último no queremos decir que el fentanilo genere hipotensión per se; pero, al controlar mejor la respuesta algésica de la laringoscopia, disminuye el aumento de las resistencias vasculares periféricas provocado por la respuesta adrenérgica al dolor e incrementa el riesgo de hipotensión ocasionada por el propofol.

De manera similar, Kawasaki S et al. afirman que las dosis de inducción de fentanilo elevadas permiten disminuir la dosis de propofol necesarias para la pérdida de consciencia, pero es un factor predictivo de la aparición de hipotensión (185). Cressey DM et al., por su parte, estudiaron las alteraciones cardiovasculares acaecidas en la inducción anestésica con propofol y fentanilo de pacientes con o sin premedicación con midazolam, alcanzando la conclusión de que la simple reducción de la dosis de propofol que se obtiene mediante la asociación de estos fármacos con la benzodiazepina no necesariamente mejora la estabilidad hemodinámica (158).

En contraposición a estos hallazgos, Beauvoir C et al. encontraron que el fentanilo no aumenta las concentraciones sanguíneas de propofol, ya que cuando se administraban conjuntamente en perfusión, debían aumentar progresivamente la perfusión del hipnótico. Esto

sugeriría una taquifilaxia entre ambos o un fenómeno de resistencia al efecto del fentanilo. Por otra parte, estos autores plantean que este opioide aumenta el efecto hipotensor del propofol en los pacientes que presentan enfermedades que predisponen a desequilibrio hemodinámico. Respecto de este último trabajo es importante aclarar que se realizó en enfermos ingresados en una unidad de cuidados intensivos y que estudiaron perfusiones de ambos fármacos de manera concomitante (a pesar de que Lichtenbelt BJ et al. aconsejan no utilizar fentanilo en perfusiones prolongadas). Además, en su estudio no se excluyeron aquellos pacientes con predisposición a la inestabilidad hemodinámica, como si se ha realizado en este trabajo (27,225).

Si bien no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos etarios con respecto a la necesidad de dosis extra de propofol, sí se encontraron diferencias entre el grupo 3 y el grupo 6 dentro de cada grupo. Esto se refleja en los resultados del estudio de la muestra en su totalidad y sería redundante volver a analizarlo.

Respecto a la utilización de DVA, su uso fue muy escaso en el grupo de pacientes jóvenes (1,3%) mientras que en los pacientes de mayor edad esa cifra asciende hasta el 8,3% en concordancia con lo descrito por Hug CC Jr. et al. (60). Como lo analizado previamente, esto estaría relacionado con la fragilidad del paciente anciano y la mayor frecuencia de tratamientos antihipertensivos.

#### **6.10. Operador único**

La razón por la cual no se han incluido a otros profesionales en este estudio, es que los anestesiólogos son médicos ampliamente especializados en un trabajo individual. La elección de los fármacos, las dosis, los tiempos de administración, el manejo de la vía aérea y los dispositivos para su manejo dependen de la elección personal. Incluir a mis compañeros del Servicio de Anestesiología en este trabajo hubiese significado alterar su mecanismo habitual de trabajo. Sumado a esto y ya profundamente estudiado desde hace más de tres décadas, los tiempos de intubación orotraqueal prolongados por encima de los 15 segundos pueden duplicar la

respuesta hemodinámica generada por la mayor descarga adrenérgica (226,227). Debido a que estos tiempos son particulares de cada profesional, en este estudio todos los enfermos fueron intubados por el mismo anestesiólogo con el fin de intentar disminuir totalmente la variabilidad interoperator.

#### **6.11. Uso de premedicación**

Como lo explicado anteriormente, la premedicación tiene la función de complementar la inducción anestésica, controlando el estado de ansiedad con el que el enfermo enfrenta la situación quirúrgica (228).

La decisión de su empleo ha quedado a criterio del operador teniendo en cuenta el estado mental del paciente, la expresión verbal de la ansiedad y en ciertos casos la toma crónica de ansiolíticos. La dosis administrada se ha calculado de acuerdo al peso del enfermo. No se tuvo en cuenta si el paciente había tomado su medicación esa mañana, debido a que el tratamiento crónico con benzodiazepinas genera un rápido fenómeno de tolerancia y una situación estresante aguda como es una cirugía difícilmente pueda ser controlada con su dosis diaria (229,230).

Las benzodiazepinas son los fármacos más utilizados para este fin por su efecto sedante, ansiolítico y miorrelajante (229). En nuestro caso la premedicación se ha realizado siempre con midazolam, principalmente por las características farmacológicas del mismo (rápido inicio del efecto, buena distribución plasmática, vida media corta, etc.), su buen umbral ansiolítico y la amnesia anterógrada que genera. Sin embargo, algunos estudios consideran que el beneficio esperado no justifica su uso rutinario, especialmente en casos de fármacos de vida media intermedia o larga (como lorazepam, bromazepam o diazepam), debido a la posibilidad de producir sedación excesiva y prolongación de los tiempos de recuperación postanestésica, principalmente en ancianos que tienen mayor vida media y menor aclaramiento de estos fármacos (158,231,232).

Este último punto genera opiniones encontradas. Oxorn DC et al. afirman que el midazolam no reduce las dosis requeridas de propofol para alcanzar la hipnosis, además de no alterar las características del despertar o la satisfacción del enfermo (233). Por el contrario, otros estudios sostienen que, si bien el midazolam aumenta la sedación postoperatoria, no prolonga los tiempos de recuperación y de alta de la cirugía ambulatoria (113,234). Por su parte, Kim MH et al. estudiaron 82 mujeres sometidas a cirugía de cáncer de mama bajo anestesia total intravenosa (TIVA), concluyendo que la administración de premedicación con midazolam 0,02 mg/kg no mejora la calidad de la recuperación posanestésica, pero sí disminuye el tiempo de inducción y la dosis total de propofol utilizada (235).

En este estudio la muestra se dividió en pacientes que recibieron o no ansiolisis con midazolam, encontrándose que los pacientes que recibieron benzodiazepinas tardaron una media de 39 segundos en alcanzar un valor de BIS menor a 60, mientras que los que no recibieron premedicación tomaron 55 segundos para alcanzar el mismo resultado ( $39 \pm 13$  segundos y  $55 \pm 31$  segundos respectivamente,  $p=0,019$ ). Estos resultados coinciden con lo afirmado por Vuyk J et al., que sostienen que el propofol interactúa de manera sinérgica con el midazolam respecto de la pérdida de consciencia. Pero que, si bien la premedicación con benzodiazepinas reduce los requerimientos de propofol, retrasa el despertar postoperatorio (42). También estudiamos la necesidad de dosis extras de propofol, hallando que los pacientes premedicados precisaron con menos frecuencia la repetición de dosis.

Estos dos hallazgos podrían deberse a una interacción farmacológica. Se ha sugerido que la presencia de midazolam podría inhibir el metabolismo de alfentanilo y otros opioides, aumentando la concentración plasmática de estos últimos y alterando de manera más pronunciada la farmacocinética del propofol (27,236). Por otra parte, el efecto modulador del midazolam ocurre en los sitios efectores del propofol, lo que podría explicar la relación (42).



Respecto de este último punto, numerosos estudios han investigado la interacción entre el propofol y el midazolam y, si bien concuerdan en que la relación existe, no encuentran una explicación clara sobre la naturaleza de la misma (199,237-239). Lo que sí queda claro es que es una interacción sinérgica o aditiva.

Por otra parte, en este trabajo, no encontramos diferencias significativas en los porcentajes de reducción de las tensiones arteriales en los pacientes premedicados. Sin embargo, hay estudios que aseguran que, ante el aumento del tono simpático producido por la ansiedad, es plausible que los efectos inhibidores del sistema simpático del propofol puedan dar lugar a consecuencias hemodinámicas mayores y hacer que estos pacientes sean más propensos a la hipotensión ocasionada por el mismo (59). En esta misma dirección, Cressey DM et al. compararon placebo con midazolam 0,025 o 0,05 mg/kg en pacientes de dos grupos etarios (mayores y menores de 60 años) y encontraron que el midazolam reduce las necesidades de propofol para la inducción anestésica de manera significativa. Sin embargo, describieron que el porcentaje de reducción de la tensión arterial es mayor con la premedicación y, al no presenciar una mejora en la estabilidad hemodinámica basada en esa interacción, llegaron a la conclusión de que la simple reducción, no justifica su uso (158). A diferencia de nuestro trabajo, la administración de propofol en ese estudio se realizó mediante perfusión continua y se registró la dosis total administrada hasta que el paciente perdió la consciencia y la maniobra de extensión de la cabeza provocó la apertura bucal espontánea. Sumado a eso, el manejo de la vía aérea se realizó con mascarilla laríngea, lo que requiere una profundidad anestésica superior. Eso podría implicar que la dosis de hipnótica utilizada fue mayor, pudiendo generar mayor desequilibrio hemodinámico.

#### **6.12. Uso de lidocaína intravenosa**

Generalmente, los pacientes llegan a quirófano con el acceso vascular periférico canalizado, ya sea desde la planta de hospitalización como desde la unidad de recepción

prequirófano. El acceso más común es el distal en las venas del dorso de la mano, debido a la accesibilidad a la hora de administrar fármacos y a que no se altera la velocidad de infusión de fluidos a través de las mismas con los cambios de posición de los brazos, cosa que si ocurre con las venas antecubitales (240).

Como lo comentado previamente, el dolor a la inyección de propofol es mayor mientras más distal es el acceso venoso. Es por esta razón que en este estudio se ha utilizado como medicación coadyuvante para evitar la sensación dolorosa de la inyección la lidocaína al 1% previamente a la administración del hipnótico (24,241). La dosis utilizada fue de 0,5 mg/kg debido a que se ha descrito como dosis efectiva en el manejo del dolor a la inyección en coadministración o como pretratamiento y no se han hallado casos de toxicidad neurológica, cardíaca ni arritmias con estas cantidades (242,243).

La lidocaína, al ser un inhibidor de los canales del sodio, previene la conducción nerviosa y bloquea la transmisión de la señal dolorosa. Este mecanismo se produce también a nivel cardíaco, aumentando el riesgo de arritmias y, en casos concretos, funcionando como antiarrítmico del tipo I según la clasificación de Vaughan-Williams (171). Es por ello que podría suprimir la respuesta simpática asociada con la estimulación traqueal debido a la depresión directa de la respuesta cardiovascular y a una inhibición central de la transmisión simpática (244).

Se han realizado múltiples estudios sobre este tema con resultados contrapuestos. Hay autores que afirman que la lidocaína intravenosa a 1,5 mg/kg es más efectiva a la hora de controlar los cambios hemodinámicos del manejo de la vía aérea en comparación con fentanilo (244). Por el contrario, otros estudios demostraron que el uso de este anestésico local en dosis similares no altera la respuesta hemodinámica (de HTA y taquicardia) de la intubación orotraqueal (159,174). Siguiendo la misma línea de investigación, Bucher J et al. coinciden en la

ausencia de mejoría a nivel cardiovascular al ser administrada por vía intravenosa, pero sí refirieron diferencias significativas al administrarla de forma tópica en la vía aérea (245).

Cualquiera sea el caso, en este estudio la lidocaína se administró de manera intravenosa y a una dosis menor de la utilizada por los investigadores, por lo que se puede inferir que solo ha tenido la finalidad de evitar el dolor a la inyección. Por otra parte, al haber sido administrada a todos los pacientes en la misma dosis, no generaría sesgos.

Por último, en este trabajo no se ha registrado la presencia o no de dolor a la inyección del hipnótico, ya que no es el objetivo final del mismo.

### **6.13. Administración de bolo manual**

Los modelos de infusión de objetivo controlado son la tendencia de los estudios de los últimos años, sobre todo porque se busca encontrar el modelo “ideal” que incluya a todos los pacientes sin excepciones. El primer modelo instaurado (Marsh) no incluía la edad ni el peso de los enfermos y; por ende, un enfermo de la misma edad, pero con la mitad de peso, recibe la mitad de dosis de bolo inicial y de infusión (246). Los modelos subsiguientes adaptaron cambios matemáticos en sus fórmulas para incluir ambos parámetros, lográndose ajustar la dosis de manera más específica (247). Sin embargo, los modelos para pacientes obesos, los ancianos o los niños presentan, en la actualidad, limitaciones en fases específicas como es la inducción (246).

Además de que no tienen en cuenta la gran variabilidad individual en la farmacocinética y farmacodinamia de cada sustancia, estos modelos requieren de costosas bombas de infusión especializadas que traen en su software los modelos matemáticos necesarios para cada fármaco. En la actualidad no todos los centros hospitalarios cuentan con estos dispositivos inteligentes. Por otra parte, esta técnica pierde precisión cuando se utilizan varias drogas, especialmente en la inducción anestésica (248).

Es por estas razones que este estudio intenta controlar los desequilibrios hemodinámicos de la inducción por bolos aumentando el tiempo entre la administración del opioide y el hipnótico con el objetivo de perfeccionar la técnica de infusión manual aprovechando las interacciones farmacodinámicas.

A pesar de los beneficios que pudieran proporcionar una vez que las técnicas de administración estén perfeccionadas; la revisión de la Cochrane de 2008 no puede recomendar la administración TCI por sobre la infusión de control manual (249). Se intentó realizar una nueva actualización de esta revisión en 2016, pero se retiró la publicación debido a la retracción de algunos estudios y los posibles errores en la conversión de las dosis para el análisis (250).

#### **6.14. Limitaciones**

Podemos encontrar distintas limitaciones en este estudio. Si bien nuestra investigación abarca un rango etario amplio, se ha excluido de la muestra la población pediátrica. Sabemos que estos pacientes presentan una composición corporal diferente, además de que a lo largo del crecimiento se van atravesando períodos de maduración fisiológica y variaciones radicales de altura y peso, que implican cambios dinámicos en la farmacocinética (21). Por lo tanto, los resultados de este estudio no podrían extrapolarse a niños y viceversa. Para ello necesitaría diseñarse un nuevo estudio dirigido para este grupo poblacional.

No se ha tenido en cuenta el tipo de procedimiento a pesar de que hay estudios que afirman que la hipotensión es más frecuente en cirugías abdominales e intertegumentarias (60). Igualmente, si bien el tipo de intervención podría influir en el estado basal del paciente, difícilmente esto generaría diferencias en la inducción. Ese mismo estudio afirma que la incidencia de hipotensión es mayor en pacientes caucásicos y no hemos registrado datos sobre la raza de los enfermos.

Otro dato que podría haberse tenido en consideración era la talla del paciente para poder calcular el Índice de Masa Corporal (IMC) y evaluar si se encontraban diferencias entre los enfermos. Este es un factor importante ya que la administración de propofol basada en el peso corporal total puede llevar a sobredosificación en obesos mórbidos (251). Sin embargo, los criterios de exclusión de este trabajo incluían a pacientes con vía aérea difícil y una de las principales causas de esta eventualidad es la obesidad (252). En consecuencia, no se incluyeron en este estudio pacientes con sobrepeso importante ( $IMC > 30$ ).

A pesar de que el uso de la premedicación se basó en algunos criterios clínicos, la decisión de su utilización ha quedado en parte a merced del operador, lo que puede llevar a sesgos. Además, la ansiedad es un síntoma subjetivo, pudiendo disminuir la precisión sobre a quien se administró. No obstante, debe tenerse en cuenta que todos los pacientes fueron tratados por el mismo anestesiólogo lo que podría reducir la variabilidad.

Por otra parte, aunque los pacientes en tratamiento crónico con benzodiazepinas recibieron premedicación, no se consignó en el registro de datos qué pacientes las tenían indicadas con anterioridad. Probablemente esto no cambiaría los resultados obtenidos.

Otro punto a tener en cuenta es que no se asentó el calibre de la cánula venosa. Este hecho podría haber influido en la velocidad de infusión del fármaco, ya que, basándonos en la ecuación de Poiseuille, el radio del cilindro (en este caso la cánula) se eleva a la cuarta potencia. Por ende, es el factor que mayor impacto tiene en el flujo de un fluido, porque cuando el radio dobla su valor, el flujo a través del tubo aumenta 16 veces ( $2^4$ ) (253).

También podría haberse registrado el menor valor de BIS obtenido después del bolo de propofol. Esto conlleva importancia porque, aunque se han encontrado discrepancias respecto de su eficacia como valor aislado, el BIS forma parte del ampliamente conocido como estado “triple low” (presión arterial, BIS y CAM bajos). Esta tríada se ha asociado a una prolongación en los tiempos de hospitalización y un aumento en la mortalidad a los 30 días (156,254,255).

# **CONCLUSIONES**



## 7. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este estudio nos permiten sacar las siguientes conclusiones:

- El aumentar el tiempo entre la administración de fentanilo y propofol a 2 minutos provoca mayor hipotensión a pesar de la disminución de la dosis del hipnótico.
- En pacientes mayores de 55 años la mayor estabilidad hemodinámica se alcanza con 1,5 mg/kg de propofol administrado un minuto después del fentanilo.
- En pacientes menores de 55 años no hay diferencias en la respuesta hemodinámica para las variaciones de tiempo-dosis.
- Las cifras de tensión arterial (TAS, TAM o TAD) caen después de administrar el propofol y suben después de la intubación, independientemente del grupo de tiempo-dosis.
- Los enfermos hipertensos, al igual que aquellos en tratamiento antihipertensivo, presentan una tensión arterial sistólica basal superior al resto de pacientes y sufren mayor variación hemodinámica, sin requerir más drogas vasoactivas.
- Los pacientes en tratamiento con betabloqueantes/bloqueantes cálcicos presentan una menor variación de la frecuencia cardíaca y mayor necesidad de drogas vasoactivas.
- El prolongar el tiempo entre la administración de fentanilo y propofol a 2 minutos, no alarga el tiempo en alcanzar la pérdida de consciencia de manera significativa.
- La premedicación con benzodiazepinas disminuye el tiempo hasta alcanzar la hipnosis para dosis equivalentes de fentanilo y propofol.





# **BIBLIOGRAFÍA**



## 8. BIBLIOGRAFÍA

- (1) American Board of Anesthesiology. Booklet of information. 2012; Available at: [http://rwjms.umdnj.edu/departments\\_institutes/anesthesiology/residency/documents/ABAB\\_OI.pdf](http://rwjms.umdnj.edu/departments_institutes/anesthesiology/residency/documents/ABAB_OI.pdf). Accessed 15 de febrero, 2019.
- (2) American Society of Anesthesiologists. Continuum of depth of sedation: definition of general anesthesia and levels of sedation/analgesia. 2004. Available at: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/continuum-of-depth-of-sedation-definition-of-general-anesthesia-and-levels-of-sedationanalgesia>. Accessed 15 de febrero, 2019.
- (3) Roewer N, Thiel H. Topografía de los efectos de la anestesia general. In: Frydman J, Koch M, Méndez Ciancaglini G, Sager U, editors. Anestesia: texto y atlas. Cuarta ed. España: Editorial Médica Panamericana; 2011. p. 12-16.
- (4) Urban BW, Bleckwenn M. Concepts and correlations relevant to general anaesthesia. Br J Anaesth. 2002;89(1):3-16.
- (5) De Cos MA, Flórez J. Reacciones adversas a los medicamentos. In: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editors. Farmacología humana. Tercera ed. España: Masson; 1998. p. 155.
- (6) De Cos MA. Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas. In: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editors. Farmacología humana. Tercera ed. España: Masson; 1998. p. 165.
- (7) Diccionario de la lengua española [internet]. España: Real Academia Española; 2014. Hipnosis; Available at: <http://dle.rae.es>. Accessed 15 de febrero, 2019.
- (8) Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Nonvolatile Anesthetic Agents. Clinical Anesthesiology. Cuarta ed. EEUU: McGraw-Hill; 2006. p. 200-202.
- (9) Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy MD, Martinez-Ruiz R. Intravenous Anesthetics. In: Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL, editors. Miller's Anesthesia. Séptima ed. EEUU: Churchill Livingstone; 2010. p. 720.
- (10) Roewer N, Thiel H. Farmacología de la anestesia general. Anestesia: Texto y atlas. Cuarta ed. España: Editorial médica panamericana; 2011. p. 46-74.
- (11) Fukuda K. Opioids. In: Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL, editors. Miller's Anesthesia. Séptima ed. EEUU: Churchill Livingston; 2010. p. 864.
- (12) Langley MS, Heel RC. Propofol. 1988;4(35):334-372.
- (13) Franks NP. Molecular targets underlying general anaesthesia. Br J Pharmacol. 2006;147 Suppl 1:S72-81.
- (14) Kopp Lugli A, Yost CS, Kindler CH. Anaesthetic mechanisms: update on the challenge of unravelling the mystery of anaesthesia. Eur J Anaesthesiol. 2009;26(10):807-820.
- (15) Kay B, Rolly G. I.C.I. 35868 - The effect of a change of formulation on the incidence of pain after intravenous injection. Acta Anaesthesiol Belg. 1977;28(4):317-322.

- (16) Kay B, Rolly G. I.C.I. 35868, a new intravenous induction agent. *Acta Anaesthesiol Belg.* 1977;28(4):303-316.
- (17) James R, Glen JB. Synthesis, biological evaluation, and preliminary structure-activity considerations of a series of alkylphenols as intravenous anesthetic agents. *J Med Chem.* 1980;23(12):1350-1357.
- (18) Trapani G, Altomare C, Liso G, Sanna E, Biggio G. Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure-activity relationships, and drug delivery. *Curr Med Chem.* 2000;7(2):249-271.
- (19) Briggs LP, Clarke RS, Watkins J. An adverse reaction to the administration of disoprofol (Diprivan). *Anaesthesia.* 1982;37(11):1099-1101.
- (20) Rolly G, Versichelen L, Zubair NA. Use of ICI 35868 as an anesthetic induction agent. *Acta Anaesthesiol Belg.* 1980;31(4):241-247.
- (21) Chidambaran V, Costandi A, D'Mello A. Propofol: a review of its role in pediatric anesthesia and sedation. *CNS Drugs.* 2015;29(7):543-563.
- (22) Servin FS, Sear JW. Pharmacokinetics of intravenous anesthetics. In: Evers AS, Maze M, Kharasch ED, editors. *Anesthetic Pharmacology: basic principles and clinical practice.* Segunda ed. Reino Unido: Cambridge University Press; 2011.
- (23) Fan W, Zhu X, Wu L, Wu Z, Li D, Huang F, et al. Propofol: an anesthetic possessing neuroprotective effects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(8):1520-1529.
- (24) Desousa KA. Pain on propofol injection: Causes and remedies. *Indian J Pharmacol.* 2016;48(6):617-623.
- (25) Kotani Y, Shimazawa M, Yoshimura S, Iwama T, Hara H. The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. *CNS Neurosci Ther.* 2008;14(2):95-106.
- (26) Kanto J, Gepts E. Pharmacokinetic implications for the clinical use of propofol. *Clin Pharmacokinet.* 1989;17(5):308-326.
- (27) Lichtenbelt BJ, Mertens M, Vuyk J. Strategies to optimise propofol-opioid anaesthesia. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(9):577-593.
- (28) Feng AY, Kaye AD, Kaye RJ, Belani K, Urman RD. Novel propofol derivatives and implications for anesthesia practice. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2017;33(1):9-15.
- (29) Armijo JA. Farmacocinética. Absorción, distribución y eliminación de los fármacos. In: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editors. *Farmacología humana.* Sexta ed. España: Elsevier; 2014.
- (30) Shafer SL, Flood P, Schwinn DA. Basic Principles of Pharmacology. In: Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL, editors. *Miller's Anesthesia.* Septima ed. EEUU: Churchill Livingstone; 2010. p. 490.

- (31) Bienert A, Wiczling P, Zaba C, Zaba Z, Wolc A, Marciniak R, et al. Influence of demographic factors, basic blood test parameters and opioid type on propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics in ASA I-III patients. *Arzneimittelforschung*. 2011;61(10):545-552.
- (32) Wiczling P, Bieda K, Przybylowski K, Hartmann-Sobczynska R, Borsuk A, Matysiak J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol and fentanyl in patients undergoing abdominal aortic surgery - a study of pharmacodynamic drug-drug interactions. *Biopharm Drug Dispos*. 2016;37(5):252-263.
- (33) Schuttler J, Ihmsen H. Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study. *Anesthesiology*. 2000;92(3):727-738.
- (34) Veroli P, O'Kelly B, Bertrand F, Trouvin JH, Farinotti R, Ecoffey C. Extrahepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth*. 1992;68(2):183-186.
- (35) Dawidowicz AL, Fornal E, Mardarowicz M, Fijalkowska A. The role of human lungs in the biotransformation of propofol. *Anesthesiology*. 2000;93(4):992-997.
- (36) Hiraoka H, Yamamoto K, Miyoshi S, Morita T, Nakamura K, Kadoi Y, et al. Kidneys contribute to the extrahepatic clearance of propofol in humans, but not lungs and brain. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60(2):176-182.
- (37) Takizawa D, Sato E, Hiraoka H, Tomioka A, Yamamoto K, Horiuchi R, et al. Changes in apparent systemic clearance of propofol during transplantation of living related donor liver. *Br J Anaesth*. 2005;95(5):643-647.
- (38) Chen YZ, Zhu SM, He HL, Xu JH, Huang SQ, Chen QL. Do the lungs contribute to propofol elimination in patients during orthotopic liver transplantation without veno-venous bypass? *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2006;5(4):511-514.
- (39) Hurlé MA. Fármacos anestésicos generales. In: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editors. *Farmacología humana*. Tercera ed. España: Masson; 1998. p. 467.
- (40) Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology*. 1999;90(6):1502-1516.
- (41) Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology*. 1998;88(5):1170-1182.
- (42) Vuyk J. TCI: supplementation and drug interactions. *Anaesthesia*. 1998;53 Suppl 1:35-41.
- (43) Siegwart R, Jurd R, Rudolph U. Molecular determinants for the action of general anesthetics at recombinant  $\alpha(2)\beta(3)\gamma(2)\gamma$ -aminobutyric acid(A) receptors. *J Neurochem*. 2002;80(1):140-148.
- (44) Sallés J, Flórez J. Acciones de los fármacos II. Dianas y mecanismos moleculares. In: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editors. *Farmacología humana*. Sexta ed. España: Elsevier; 2014.

- (45) Krasowski MD, Jenkins A, Flood P, Kung AY, Hopfinger AJ, Harrison NL. General anesthetic potencies of a series of propofol analogs correlate with potency for potentiation of gamma-aminobutyric acid (GABA) current at the GABA(A) receptor but not with lipid solubility. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;297(1):338-351.
- (46) Ganong WF. Transmisión sináptica y de la unión. In: Araiza Martínez ME, Testelli Mattarelli MR, editors. *Fisiología médica*. Decimonovena ed. México: El manual moderno; 2004. p. 93.
- (47) Olsen RW, Li GD. GABA(A) receptors as molecular targets of general anesthetics: identification of binding sites provides clues to allosteric modulation. *Can J Anaesth*. 2011;58(2):206-215.
- (48) Marik PE. Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Curr Pharm Des*. 2004;10(29):3639-3649.
- (49) Folino TB, Parks LJ. Propofol. StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC; 2018.
- (50) Vanlersberghe C, Camu F. Propofol. *Handb Exp Pharmacol*. 2008;(182):227-52.
- (51) Prabhakar H, Kalaivani M. Propofol versus thiopental sodium for the treatment of refractory status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev* 2017.
- (52) Kim EJ, Kim SH, Hyun YJ, Noh YK, Jung HS, Han SY, et al. Clinical and psychological characteristics of propofol abusers in Korea: a survey of propofol abuse in 38, non-healthcare professionals. *Korean J Anesthesiol*. 2015;68(6):586-593.
- (53) Kim EG, Park HJ, Kang H, Choi J, Lee HJ. Antiemetic effect of propofol administered at the end of surgery in laparoscopic assisted vaginal hysterectomy. *Korean J Anesthesiol*. 2014;66(3):210-215.
- (54) Vasileiou I, Xanthos T, Koudouna E, Perrea D, Klonaris C, Katsargyris A, et al. Propofol: a review of its non-anaesthetic effects. *Eur J Pharmacol*. 2009;605(1-3):1-8.
- (55) Ostman PL, Faure E, Glosten B, Kemen M, Robert MK, Bedwell S. Is the antiemetic effect of the emulsion formulation of propofol due to the lipid emulsion? *Anesth Analg*. 1990;71(5):536-540.
- (56) Freye E, Levy JV. Use of opioids in the elderly -- pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2004;39(9):527-537.
- (57) Billard V, Moulla F, Bourgain JL, Megnigbeto A, Stanski DR. Hemodynamic response to induction and intubation. Propofol/fentanyl interaction. *Anesthesiology*. 1994;81(6):1384-1393.
- (58) Rojas Pérez EM. Los anestésicos y el corazón. In: Muñoz Cuevas JH, editor. *Farmacología aplicada en anestesiología*. Escenarios clínicos. Primera ed. México: Alfil; 2013. p. 32.
- (59) Robinson BJ, Ebert TJ, O'Brien TJ, Colincio MD, Muzi M. Mechanisms whereby propofol mediates peripheral vasodilation in humans. Sympathoinhibition or direct vascular relaxation? *Anesthesiology*. 1997;86(1):64-72.

- (60) Hug CC,Jr, McLeskey CH, Nahrwold ML, Roizen MF, Stanley TH, Thisted RA, et al. Hemodynamic effects of propofol: data from over 25,000 patients. *Anesth Analg*. 1993;77(4 Suppl):S21-9.
- (61) Liu Q, Kong AL, Chen R, Qian C, Liu SW, Sun BG, et al. Propofol and arrhythmias: two sides of the coin. *Acta Pharmacol Sin*. 2011;32(6):817-823.
- (62) Dinis-Oliveira RJ. Metabolic Profiles of Propofol and Fospropofol: Clinical and Forensic Interpretative Aspects. *Biomed Res Int*. 2018;6852857.
- (63) Taylor MB, Grounds RM, Mulrooney PD, Morgan M. Ventilatory effects of propofol during induction of anaesthesia. Comparison with thiopentone. *Anaesthesia*. 1986;41(8):816-820.
- (64) Burburan SM, Xisto DG, Rocco PR. Anaesthetic management in asthma. *Minerva Anesthesiol*. 2007;73(6):357-365.
- (65) Rogliani P, Calzetta L, Rendina EA, Massullo D, Dauri M, Rinaldi B, et al. The influence of propofol, remifentanyl and lidocaine on the tone of human bronchial smooth muscle. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013;26(3):325-331.
- (66) Lundstrom S, Twycross R, Mihalyo M, Wilcock A. Propofol. *J Pain Symptom Manage*. 2010;40(3):466-470.
- (67) Liu X, Zhang J, Zhao H, Mei H, Lian Q, Shangguan W. The effect of propofol on intrathecal morphine-induced pruritus and its mechanism. *Anesth Analg*. 2014;118(2):303-309.
- (68) Kostopanagiotou G, Pandazi A, Matiatou S, Kontogiannopoulou S, Matsota P, Niokou D, et al. The impact of intraoperative propofol administration in the prevention of postoperative pruritus induced by epidural morphine. *Eur J Anaesthesiol*. 2006;23(5):418-421.
- (69) Horta ML, Morejon LC, da Cruz AW, Dos Santos GR, Welling LC, Terhorst L, et al. Study of the prophylactic effect of droperidol, alizapride, propofol and promethazine on spinal morphine-induced pruritus. *Br J Anaesth*. 2006;96(6):796-800.
- (70) Michaels MR, Stauffer GL, Haas DP. Propofol compatibility with other intravenous drug products: two new methods of evaluating IV emulsion compatibility. *Ann Pharmacother*. 1996;30(3):228-232.
- (71) Masaki Y, Tanaka M, Nishikawa T. Physicochemical compatibility of propofol-lidocaine mixture. *Anesth Analg*. 2003;97(6):1646-1651.
- (72) Tan LH, Hwang NC. The effect of mixing lidocaine with propofol on the dose of propofol required for induction of anesthesia. *Anesth Analg*. 2003;97(2):461-4.
- (73) Mirrakhimov AE, Voore P, Halytskyy O, Khan M, Ali AM. Propofol infusion syndrome in adults: a clinical update. *Crit Care Res Pract*. 2015;260385.
- (74) Krajcova A, Waldauf P, Andel M, Duska F. Propofol infusion syndrome: a structured review of experimental studies and 153 published case reports. *Crit Care*. 2015;19:398.



- (75) Levy RJ. Clinical effects and lethal and forensic aspects of propofol. *J Forensic Sci.* 2011;56 Suppl 1:S142-7.
- (76) Bonnet U. Assessment of the addictive risk of propofol. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2011;79(8):442-452.
- (77) Muniraj T, Aslanian HR. Hypertriglyceridemia independent propofol-induced pancreatitis. *JOP.* 2012;13(4):451-453.
- (78) Csomor J, Murinova I, Broulikova K, Kucerka O, Sedlon P, Jarosek J, et al. Propofol-induced acute pancreatitis. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(4):495-498.
- (79) Telletxea S, Lauzirika Z, Etxebarria A, Ortega LF. Fospropofol: A new prodrug of propofol. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2012;59(9):497-502.
- (80) Fechner J, Ihmsen H, Jeleazcov C, Schuttler J. Fospropofol disodium, a water-soluble prodrug of the intravenous anesthetic propofol (2,6-diisopropylphenol). *Expert Opin Investig Drugs.* 2009;18(10):1565-1571.
- (81) Stanley TH. Fentanyl. *J Pain Symptom Manage.* 2005;29(5 Suppl):S67-71.
- (82) Ball C, Westhorpe R. Intravenous induction agents: opioids. *Anaesth Intensive Care.* 2002;30(6):717.
- (83) El Baissari MC, Taha SK, Siddik-Sayyid SM. Fentanyl-induced cough--pathophysiology and prevention. *Middle East J Anaesthesiol.* 2014;22(5):449-456.
- (84) Stanley TH. The fentanyl story. *J Pain.* 2014;15(12):1215-1226.
- (85) Stein C. Opioid Receptors. *Annu Rev Med.* 2016;67:433-451.
- (86) Silva Blas L, Gonzalez Navarro P, Corral Kassian L, Ibarra Malagón PA. Perfusión intravenosa de opioides agonistas. In: Muñoz Cuevas JH, editor. *Farmacología aplicada en anestesiología. Escenarios clínicos.* Primera ed. México: Alfil; 2013. p. 53.
- (87) Flórez J. Fármacos analgésicos opioides. In: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editors. *Farmacología humana.* Tercera ed. España: Masson; 1998. p. 435.
- (88) Serrano Bermúdez G, Porta-Sales J, Garzón Rodríguez C. Fentanilo. In: González-Barboteo J, Porta-Sales J, Trelis-Navarro J, Gómez-Batiste X, editors. *Manual de rotación de opioides en el paciente oncológico.* Primera ed. España: Grünenthal Pharma; 2013. p. 87-96.
- (89) Scholz J, Steinfath M, Schulz M. Clinical pharmacokinetics of alfentanil, fentanyl and sufentanil. An update. *Clin Pharmacokinet.* 1996;31(4):275-292.
- (90) Suzuki J, El-Haddad S. A review: Fentanyl and non-pharmaceutical fentanyls. *Drug Alcohol Depend.* 2017;171:107-116.
- (91) Poklis A. Fentanyl: a review for clinical and analytical toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1995;33(5):439-447.

- (92) Kramer KJ, Brady JW. Anesthetic Agents Commonly Used by Oral and Maxillofacial Surgeons. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2018;30(2):155-164.
- (93) Robbins GR, Wynands JE, Whalley DG, Donati F, Ramsay JG, Srikant CB, et al. Pharmacokinetics of alfentanil and clinical responses during cardiac surgery. *Can J Anaesth.* 1990;37(1):52-57.
- (94) Dabrowska-Wojciak I, Piotrowski A. New opioids for general anaesthesia and in- and out-hospital analgesia. *Anestezjol Intens Ter.* 2008;40(1):39-43.
- (95) Horsfall JT, Sprague JE. The Pharmacology and Toxicology of the 'Holy Trinity'. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2017;120(2):115-119.
- (96) Giovannitti JA, Trapp LD. Adult sedation: oral, rectal, IM, IV. *Anesth Prog.* 1991;38(4-5):154-171.
- (97) Carvalho B. Respiratory depression after neuraxial opioids in the obstetric setting. *Anesth Analg.* 2008;107(3):956-961.
- (98) Burns G, DeRienz RT, Baker DD, Casavant M, Spiller HA. Could chest wall rigidity be a factor in rapid death from illicit fentanyl abuse? *Clin Toxicol (Phila).* 2016;54(5):420-423.
- (99) Shapiro A, Zohar E, Zaslansky R, Hoppenstein D, Shabat S, Fredman B. The frequency and timing of respiratory depression in 1524 postoperative patients treated with systemic or neuraxial morphine. *J Clin Anesth.* 2005;17(7):537-542.
- (100) Cao X, Liu S, Sun J, Yu M, Fang Y, Ding Z. Fentanyl-induced respiratory depression is attenuated in pregnant patients. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:3325-3332.
- (101) Szereda-Przestaszewska M, Kaczynska K. Pharmacologically evoked apnoeas. Receptors and nervous pathways involved. *Life Sci.* 2019;217:237-242.
- (102) Kim JE, Min SK, Chae YJ, Lee YJ, Moon BK, Kim JY. Pharmacological and nonpharmacological prevention of fentanyl-induced cough: a meta-analysis. *J Anesth.* 2014;28(2):257-266.
- (103) Tan W, Li S, Liu X, Gao X, Huang W, Guo J, et al. Prophylactic Intravenous Lidocaine at Different Doses for Fentanyl-Induced Cough (FIC): A Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2018;8(1):9946-018-27457-3.
- (104) Nazir M, Salim B, Khan FA. Pharmacological agents for reducing the haemodynamic response to tracheal intubation in paediatric patients: a systematic review. *Anaesth Intensive Care.* 2016;44(6):681-691.
- (105) Klockgether-Radke AP, Gravemann J, Kettler D, Hellige G. Influence of opioids on the vascular tone of isolated porcine coronary artery segments. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000;44(9):1134-1137.
- (106) Yamanoue T, Brum JM, Estafanous FG, Ferrario CM, Khairallah PA. Effects of opioids on vasoresponsiveness of porcine coronary artery. *Anesth Analg.* 1992;74(6):889-896.

- (107) Kumar G, Stendall C, Mistry R, Gurusamy K, Walker D. A comparison of total intravenous anaesthesia using propofol with sevoflurane or desflurane in ambulatory surgery: systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2014;69(10):1138-1150.
- (108) Hoshijima H, Takeuchi R, Kuratani N, Nishizawa S, Denawa Y, Shiga T, et al. Incidence of postoperative shivering comparing remifentanyl with other opioids: a meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2016;32:300-312.
- (109) Komatsu R, Turan AM, Orhan-Sungur M, McGuire J, Radke OC, Apfel CC. Remifentanyl for general anaesthesia: a systematic review. *Anaesthesia*. 2007;62(12):1266-1280.
- (110) Fox LM, Hoffman RS, Vlahov D, Manini AF. Risk factors for severe respiratory depression from prescription opioid overdose. *Addiction*. 2018;113(1):59-66.
- (111) Rudd RA, Aleshire N, Zibbell JE, Gladden RM. Increases in Drug and Opioid Overdose Deaths-United States, 2000-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;64(50-51):1378-1382.
- (112) Kerensky T, Walley AY. Opioid overdose prevention and naloxone rescue kits: what we know and what we don't know. *Addict Sci Clin Pract*. 2017;12(1):4-016-0068-3.
- (113) Walker KJ, Smith AF. Premedication for anxiety in adult day surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD002192.
- (114) Dahmani S, Brasher C, Stany I, Golmard J, Skhiri A, Bruneau B, et al. Premedication with clonidine is superior to benzodiazepines. A meta analysis of published studies. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54(4):397-402.
- (115) Bauer KP, Dom PM, Ramirez AM, O'Flaherty JE. Preoperative intravenous midazolam: benefits beyond anxiolysis. *J Clin Anesth*. 2004;16(3):177-183.
- (116) Conway A, Rolley J, Sutherland JR. Midazolam for sedation before procedures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(5):CD009491.
- (117) Hurlé MA. Fármacos ansiolíticos y sedantes. In: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editors. *Farmacología humana*. Tercera ed. España: Masson; 1998. p. 453.
- (118) Sivaramakrishnan G, Sridharan K. Nitrous Oxide and Midazolam Sedation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth Prog*. 2017;64(2):59-65.
- (119) Franken LG, de Winter BC, van Esch HJ, van Zuylen L, Baar FP, Tibboel D, et al. Pharmacokinetic considerations and recommendations in palliative care, with focus on morphine, midazolam and haloperidol. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(6):669-680.
- (120) Capria JJ, Gómez Roca M. Benzodiazepinas en anestesia total intravenosa. In: Muñoz Cuevas JH, editor. *Farmacología aplicada en anestesiología*. Escenarios clínicos. Primera ed. México: Alfil; 2013. p. 93.
- (121) Ahn EJ, Kang H, Choi GJ, Baek CW, Jung YH, Woo YC. The Effectiveness of Midazolam for Preventing Postoperative Nausea and Vomiting: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth Analg*. 2016;122(3):664-676.

- (122) Struys MMRF, De Smet T. Target-controlled infusions and closed-loop administration. In: Evers AS, Maze M, Kharasch ED, editors. *Anesthetic Pharmacology: Basic Principles and Clinical Practice*. Segunda ed. Reino Unido: Cambridge University Press; 2013. p. 103-122.
- (123) Sepulveda Voullieme PO, Abadia LL. Total intravenous anaesthesia in geriatrics: the example of propofol. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2013;60(6):327-335.
- (124) Muñoz Cuevas JH, Frederico Avendano C. Dispositivos y sistemas de perfusión intravenosa continua. In: Muñoz Cuevas JH, editor. *Farmacología aplicada en anestesiología. Escenarios clínicos*. Primera ed. México: Alfil; 2013. p. 129.
- (125) Struys MM, Sahinovic M, Lichtenbelt BJ, Vereecke HE, Absalom AR. Optimizing intravenous drug administration by applying pharmacokinetic/pharmacodynamic concepts. *Br J Anaesth*. 2011;107(1):38-47.
- (126) Frederico Avendano C, Cortinez LI, Ramirez-Paesano CR. Comparison of the Cortinez and the Schnider models with a targeted effect-site TCI of 3 mcg/ml in biophase in healthy volunteers. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2016;63(10):556-563.
- (127) Ferreira Laso L, López-Picado A, de la Fuente EO, Mendiguren Murua A, Sánchez-Castro C, Pipaon Ruilope L, et al. Inducción con propofol: infusión controlada por objetivo o manual. Un estudio observacional. *Rev Colomb Anesthesiol*. 2016;44(4):272-277.
- (128) Berenbaum MC. Concepts for describing the interaction of two agents. *Radiat Res*. 1991;126(2):264-268.
- (129) Berenbaum MC. What is synergy? *Pharmacol Rev*. 1989;41(2):93-141.
- (130) Orozco Sanchez RJ, Riccobono M, Fonseca R. Papel de la farmacología para perfusiones intravenosas en la práctica de la anestesiología. In: Muñoz Cuevas JH, editor. *Farmacología aplicada en anestesiología. Escenarios clínicos*. Primera ed. México: Alfil; 2013. p. 1.
- (131) Jones DF. Recovery from day-case anaesthesia: comparison of a further four techniques including use of the new induction agent diprivan. *Br J Anaesth*. 1982;54(6):629-633.
- (132) Matot I, Neely CF, Katz RY, Neufeld GR. Pulmonary uptake of propofol in cats. Effect of fentanyl and halothane. *Anesthesiology*. 1993;78(6):1157-1165.
- (133) Vuyk J. Clinical interpretation of pharmacokinetic and pharmacodynamic propofol-opioid interactions. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2001;52(4):445-451.
- (134) Vuyk J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between opioids and propofol. *J Clin Anesth*. 1997;9(6 Suppl):23S-26S.
- (135) Ma D, Sapsed-Byrne SM, Chakrabarti MK, Whitwam JG. Synergistic interaction between the effects of propofol and midazolam with fentanyl on phrenic nerve activity in rabbits. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42(6):670-677.
- (136) Koch S, Spies C. Neuromonitoring in the elderly. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2019;32(1):101-107.

- (137) Gelb AW, Leslie K, Stanski DR, Shafer SL. Monitoring depth of anesthesia. In: Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL, editors. *Miller's Anesthesia*. Septima ed. EEUU: Churchill Livingstone; 2010.
- (138) Hajat Z, Ahmad N, Andrzejowski J. The role and limitations of EEG-based depth of anaesthesia monitoring in theatres and intensive care. *Anaesthesia*. 2017;72 Suppl 1:38-47.
- (139) Puente-Barbas JA, Navarro-Suay R, Gutierrez-Ortega C, Gilsanz-Rodriguez F. Comparative study of concordance between bispectral index recordings obtained from the standard frontal and infra-orbital sensor position. *Eur J Anaesthesiol*. 2018;35(9):714-716.
- (140) Shetty RM, Bellini A, Wijayatilake DS, Hamilton MA, Jain R, Karanth S, et al. BIS monitoring versus clinical assessment for sedation in mechanically ventilated adults in the intensive care unit and its impact on clinical outcomes and resource utilization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2:CD011240.
- (141) Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology*. 2000;93(5):1336-1344.
- (142) Stein EJ, Glick DB. Advances in awareness monitoring technologies. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016;29(6):711-716.
- (143) Shepherd J, Jones J, Frampton G, Bryant J, Baxter L, Cooper K. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of depth of anaesthesia monitoring (E-Entropy, Bispectral Index and Narcotrend): a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2013;17(34):1-264.
- (144) Pérez Amador M. Monitoreo en anestesia intravenosa y despertar intraoperatorio. In: Muñoz Cuevas JH, editor. *Farmacología aplicada en anestesiología. Escenarios clínicos*. Primera ed. México: Alfil; 2013. p. 121.
- (145) Constant I, Sabourdin N. The EEG signal: a window on the cortical brain activity. *Paediatr Anaesth*. 2012;22(6):539-552.
- (146) Lobo FA, Schraag S. Limitations of anaesthesia depth monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011;24(6):657-664.
- (147) Wang Z, Hu Z, Dai T. The comparison of propofol and midazolam for bronchoscopy: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(36):e12229.
- (148) Ellerkmann RK, Soehle M, Kreuer S. Brain monitoring revisited: what is it all about? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2013;27(2):225-233.
- (149) Pilge S, Kreuzer M, Kochs EF, Zanner R, Paprotny S, Schneider G. Monitors of the hypnotic component of anesthesia - correlation between bispectral index and cerebral state index. *Minerva Anesthesiol*. 2012;78(6):636-645.
- (150) Oliveira CR, Bernardo WM, Nunes VM. Benefit of general anesthesia monitored by bispectral index compared with monitoring guided only by clinical parameters. Systematic review and meta-analysis. *Braz J Anesthesiol*. 2017;67(1):72-84.

- (151) Chan MT, Cheng BC, Lee TM, Gin T, CODA Trial Group. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2013;25(1):33-42.
- (152) Radtke FM, Franck M, Lendner J, Kruger S, Wernecke KD, Spies CD. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth.* 2013;110 Suppl 1:i98-105.
- (153) Punjasawadwong Y, Chau-In W, Laopaiboon M, Punjasawadwong S, Pin-On P. Processed electroencephalogram and evoked potential techniques for amelioration of postoperative delirium and cognitive dysfunction following non-cardiac and non-neurosurgical procedures in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5:CD011283.
- (154) Liu YH, Qiu DJ, Jia L, Tan JT, Kang JM, Xie T, et al. Depth of anesthesia measured by bispectral index and postoperative mortality: A meta-analysis of observational studies. *J Clin Anesth.* 2019;56:119-125.
- (155) Zorrilla-Vaca A, Healy RJ, Wu CL, Grant MC. Relation between bispectral index measurements of anesthetic depth and postoperative mortality: a meta-analysis of observational studies. *Can J Anaesth.* 2017;64(6):597-607.
- (156) Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD, Chamoun NG, Manberg PJ, Saager L, et al. Hospital stay and mortality are increased in patients having a "triple low" of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology.* 2012;116(6):1195-1203.
- (157) Perez Vela JL, Martin Benitez JC, Carrasco Gonzalez M, de la Cal Lopez MA, Hinojosa Perez R, Sagredo Meneses V, et al. Clinical practice guide for the management of low cardiac output syndrome in the postoperative period of heart surgery. *Med Intensiva.* 2012;36(4):e1-44.
- (158) Cressey DM, Claydon P, Bhaskaran NC, Reilly CS. Effect of midazolam pretreatment on induction dose requirements of propofol in combination with fentanyl in younger and older adults. *Anaesthesia.* 2001;56(2):108-113.
- (159) Hanci V, Yurtlu S, Karabag T, Okyay D, Hakimoglu S, Kayhan G, et al. Effects of esmolol, lidocaine and fentanyl on P wave dispersion, QT, QTc intervals and hemodynamic responses to endotracheal intubation during propofol induction: a comparative study. *Braz J Anesthesiol.* 2013;63(3):235-244.
- (160) Kazama T, Ikeda K, Morita K. Reduction by fentanyl of the Cp50 values of propofol and hemodynamic responses to various noxious stimuli. *Anesthesiology.* 1997;87(2):213-227.
- (161) Mehandale SG, Rajasekhar P. Perfusion index as a predictor of hypotension following propofol induction - A prospective observational study. *Indian J Anaesth.* 2017;61(12):990-995.
- (162) Ugur B, Ogurlu M, Gezer E, Nuri Aydin O, Gursay F. Effects of esmolol, lidocaine and fentanyl on haemodynamic responses to endotracheal intubation: a comparative study. *Clin Drug Investig.* 2007;27(4):269-277.
- (163) Smith C, McEwan AI, Jhaveri R, Wilkinson M, Goodman D, Smith LR, et al. The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology.* 1994;81(4):820-8; discussion 26A.

- (164) Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2018;138(17):e426-e483.
- (165) Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104.
- (166) Vazquez-Narvaez KG, Ulibarri-Vidales M. The patient with hypertension and new guidelines for therapy. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2019;32(3):421-426.
- (167) James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-520.
- (168) Ayada C, Toru U, Korkut Y. The relationship of stress and blood pressure effectors. *Hippokratia*. 2015;19(2):99-108.
- (169) Franklin S. The pathobiology of isolated systolic hypertension. *Hipertens riesgo vasc*. 2010;27(1):23-26.
- (170) Bavishi C, Goel S, Messerli FH. Isolated Systolic Hypertension: An Update After SPRINT. *Am J Med*. 2016;129(12):1251-1258.
- (171) Tamargo J, Valenzuela C. Fármacos antiarrítmicos. In: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editors. *Farmacología humana*. Tercera ed. España: Elsevier; 1998. p. 649.
- (172) García AG, Michelena P, Gandía L. Fármacos antagonistas del calcio. In: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editors. *Farmacología humana*. Tercera ed. España: Elsevier; 1998. p. 637.
- (173) García-Sevilla JA, Baturen F. Fármacos que modifican la actividad simpática. In: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editors. *Farmacología humana*. Tercera ed. España: Elsevier; 1998. p. 261.
- (174) Feng CK, Chan KH, Liu KN, Or CH, Lee TY. A comparison of lidocaine, fentanyl, and esmolol for attenuation of cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation. *Acta Anaesthesiol Sin*. 1996;34(2):61-67.
- (175) Kautto UM, Heinonen J. Attenuation of circulatory response to laryngoscopy and tracheal intubation: a comparison of two methods of topical anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1982;26(6):599-602.
- (176) Chung F, Evans D. Low-dose fentanyl: haemodynamic response during induction and intubation in geriatric patients. *Can Anaesth Soc J*. 1985;32(6):622-628.
- (177) Dahlgren N, Messeter K. Treatment of stress response to laryngoscopy and intubation with fentanyl. *Anaesthesia*. 1981;36(11):1022-1026.

- (178) Splinter WM, Cervenko F. Haemodynamic responses to laryngoscopy and tracheal intubation in geriatric patients: effects of fentanyl, lidocaine and thiopentone. *Can J Anaesth*. 1989;36(4):370-376.
- (179) Masjedi M, Zand F, Kazemi AP, Hoseinipour A. Prophylactic effect of ephedrine to reduce hemodynamic changes associated with anesthesia induction with propofol and remifentanyl. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2014;30(2):217-221.
- (180) Kwok FY, Venugobal S. The effect of prophylactic phenylephrine on systemic hypotension during induction of anaesthesia with propofol in patients over 55 years old. *Med J Malaysia*. 2016;71(4):166-170.
- (181) Moller Petrun A, Kamenik M. Bispectral index-guided induction of general anaesthesia in patients undergoing major abdominal surgery using propofol or etomidate: a double-blind, randomized, clinical trial. *Br J Anaesth*. 2013;110(3):388-396.
- (182) Goodchild CS, Serrao JM. Propofol-induced cardiovascular depression: science and art. *Br J Anaesth*. 2015;115(4):641-642.
- (183) Adlesic EC. Cardiovascular anesthetic complications and treatment in oral surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2013;25(3):487-506.
- (184) Rusch D, Arndt C, Eberhart L, Tappert S, Nageldick D, Wulf H. Bispectral index to guide induction of anesthesia: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol*. 2018;18(1):66.
- (185) Kawasaki S, Kiyohara C, Tokunaga S, Hoka S. Prediction of hemodynamic fluctuations after induction of general anesthesia using propofol in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol*. 2018;18(1):167.
- (186) Heuss LT, Schnieper P, Drewe J, Pflimlin E, Beglinger C. Safety of propofol for conscious sedation during endoscopic procedures in high-risk patients-a prospective, controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(8):1751-1757.
- (187) Stratton JR, Cerqueira MD, Schwartz RS, Levy WC, Veith RC, Kahn SE, et al. Differences in cardiovascular responses to isoproterenol in relation to age and exercise training in healthy men. *Circulation*. 1992;86(2):504-512.
- (188) Lakatta EG. Changes in cardiovascular function with aging. *Eur Heart J*. 1990;11 Suppl C:22-29.
- (189) Strandberg TE, Pitkala K. What is the most important component of blood pressure: systolic, diastolic or pulse pressure? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003;12(3):293-297.
- (190) Phillips AT, Deiner S, Mo Lin H, Andreopoulos E, Silverstein J, Levin MA. Propofol Use in the Elderly Population: Prevalence of Overdose and Association With 30-Day Mortality. *Clin Ther*. 2015;37(12):2676-2685.
- (191) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Propofol. 2019; Available at: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62953/FT\\_62953.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62953/FT_62953.html.pdf). Accessed 23 de febrero, 2019.



- (192) Heuss LT, Schnieper P, Drewe J, Pflimlin E, Beglinger C. Conscious sedation with propofol in elderly patients: a prospective evaluation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(12):1493-1501.
- (193) Dhungana Y, Bhattarai BK, Bhadani UK, Biswas BK, Tripathi M. Prevention of hypotension during propofol induction: a comparison of preloading with 3.5% polymers of degraded gelatin (Haemaccel) and intravenous ephedrine. *Nepal Med Coll J.* 2008;10(1):16-19.
- (194) Ayatollahi V, Behdad S, Kargar S, Yavari T. Comparison of effects of ephedrine, lidocaine and ketamine with placebo on injection pain, hypotension and bradycardia due to propofol injection: a randomized placebo controlled clinical trial. *Acta Med Iran.* 2012;50(9):609-614.
- (195) Farhan M, Hoda MQ, Ullah H. Prevention of hypotension associated with the induction dose of propofol: A randomized controlled trial comparing equipotent doses of phenylephrine and ephedrine. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2015;31(4):526-530.
- (196) Sun LY, Wijeyesundera DN, Tait GA, Beattie WS. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2015;123(3):515-523.
- (197) Galiana J, Gil M. Fármacos antihipertensores. In: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editors. *Farmacología humana.* Tercera ed. España: Elsevier; 1998. p. 671.
- (198) Ganong WF. Mecanismos de regulación cardiovascular. In: Medina Soriano CA, editor. *Fisiología médica.* Decimonovena ed. México: El manual moderno; 2004. p. 645.
- (199) Sahinovic MM, Struys MMRF, Absalom AR. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(12):1539-1558.
- (200) Struys M, Versichelen L, Mortier E, Ryckaert D, De Mey JC, De Deyne C, et al. Comparison of spontaneous frontal EMG, EEG power spectrum and bispectral index to monitor propofol drug effect and emergence. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998;42(6):628-636.
- (201) Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology.* 1997;86(4):836-847.
- (202) Johansen JW. Update on bispectral index monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006;20(1):81-99.
- (203) White PF, Ma H, Tang J, Wender RH, Sloninsky A, Kariger R. Does the use of electroencephalographic bispectral index or auditory evoked potential index monitoring facilitate recovery after desflurane anesthesia in the ambulatory setting? *Anesthesiology.* 2004;100(4):811-817.
- (204) Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Altmann S, Wilhelm W. Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology.* 2003;99(1):34-41.
- (205) Mashour GA, Shanks A, Tremper KK, Kheterpal S, Turner CR, Ramachandran SK, et al. Prevention of intraoperative awareness with explicit recall in an unselected surgical population: a randomized comparative effectiveness trial. *Anesthesiology.* 2012;117(4):717-725.

- (206) Punjasawadwong Y, Phongchiewboon A, Bunchungmongkol N. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6):CD003843.
- (207) Recart A, Gasanova I, White PF, Thomas T, Ogunnaike B, Hamza M, et al. The effect of cerebral monitoring on recovery after general anesthesia: a comparison of the auditory evoked potential and bispectral index devices with standard clinical practice. *Anesth Analg*. 2003;97(6):1667-1674.
- (208) Kreuer S, Bruhn J, Stracke C, Aniset L, Silomon M, Larsen R, et al. Narcotrend or bispectral index monitoring during desflurane-remifentanil anesthesia: a comparison with a standard practice protocol. *Anesth Analg*. 2005;101(2):427-34.
- (209) Pilge S, Kreuzer M, Karatchiviev V, Kochs EF, Malcharek M, Schneider G. Differences between state entropy and bispectral index during analysis of identical electroencephalogram signals: a comparison with two randomised anaesthetic techniques. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32(5):354-365.
- (210) Messina AG, Wang M, Ward MJ, Wilker CC, Smith BB, Vezina DP, et al. Anaesthetic interventions for prevention of awareness during surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD007272.
- (211) Gao JD, Zhao YJ, Xu CS, Zhao J, Huang YG, Wang TL, et al. Evaluation of entropy for monitoring the depth of anesthesia compared with bispectral index: a multicenter clinical trial. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125(8):1389-1392.
- (212) Espí C, Vila P, Muñoz S, Monerris M, Mazo V, Canet J. Estudio comparativo del índice bispectral y la entropía espectral en cirugía ginecológica. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2005;52(8):459-465.
- (213) Moffat AC, Murray AW, Fitch W. Opioid supplementation during propofol anaesthesia. The effects of fentanyl or alfentanil on propofol anaesthesia in daycase surgery. *Anaesthesia*. 1989;44(8):644-647.
- (214) Pilge S, Zanner R, Schneider G, Blum J, Kreuzer M, Kochs EF. Time delay of index calculation: analysis of cerebral state, bispectral, and narcotrend indices. *Anesthesiology*. 2006;104(3):488-494.
- (215) Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M, Clergue F, Tassonyi E. Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanil and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2001;86(4):523-527.
- (216) Gamlin F, Freeman J, Winslow L, Berridge J, Vucevic M. The haemodynamic effects of propofol in combination with ephedrine in elderly patients (ASA groups 3 and 4). *Anaesth Intensive Care*. 1999;27(5):477-480.
- (217) Kirkpatrick T, Cockshott ID, Douglas EJ, Nimmo WS. Pharmacokinetics of propofol (diprivan) in elderly patients. *Br J Anaesth*. 1988;60(2):146-150.
- (218) Morgan GE, Mikhail MS, Murray M. The practice of anesthesia. *Clinical anesthesiology*. Cuarta ed. EEUU: McGraw-Hill; 2006.

- (219) Figuerola Pino D, Reynals de Blasis E, Ruiz M, Vidal Puig A, Castaño González L. Diabetes mellitus. In: Farreras Valentí P, Rozman C, editors. Medicina interna. Decimoquinta ed. España: Elsevier; 2006. p. 1942.
- (220) Botey Puig A, Coca Payeras A, de la Sierra Iserte, A., Ferreira Montero IJ. Hipertensión arterial y cardiopatía hipertensiva. In: Farreras Valentí P, Rozman C, editors. Medicina interna. Decimoquinta ed. España: Elsevier; 2006. p. 587.
- (221) Poulouse N, Raju R. Aging and injury: alterations in cellular energetics and organ function. *Aging Dis.* 2014;5(2):101-108.
- (222) Bijker JB, van Klei WA, Kappen TH, van Wolfswinkel L, Moons KG, Kalkman CJ. Incidence of intraoperative hypotension as a function of the chosen definition: literature definitions applied to a retrospective cohort using automated data collection. *Anesthesiology.* 2007;107(2):213-220.
- (223) Mi WD, Sakai T, Kudo T, Kudo M, Matsuki A. Performance of bispectral index and auditory evoked potential monitors in detecting loss of consciousness during anaesthetic induction with propofol with and without fentanyl. *Eur J Anaesthesiol.* 2004;21(10):807-811.
- (224) Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, et al. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology.* 1997;87(4):808-815.
- (225) Beauvoir C, Chardon P, d'Athis F, Mathieu-Daude JC, du Cailar J. Sedation with propofol and fentanyl in patients under intensive care. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1992;11(1):27-34.
- (226) Knight RG, Castro T, Rastrelli AJ, Maschke S, Scavone JA. Arterial blood pressure and heart rate response to lighted stylet or direct laryngoscopy for endotracheal intubation. *Anesthesiology.* 1988;69(2):269-272.
- (227) Bruder N, Ortega D, Granthil C. Consequences and prevention methods of hemodynamic changes during laryngoscopy and intratracheal intubation. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1992;11(1):57-71.
- (228) Senel AC, Mergan F. Premedication with midazolam prior to caesarean section has no neonatal adverse effects. *Braz J Anesthesiol.* 2014;64(1):16-21.
- (229) Bateson AN. Basic pharmacologic mechanisms involved in benzodiazepine tolerance and withdrawal. *Curr Pharm Des.* 2002;8(1):5-21.
- (230) van der Sluiszen NNJJM, Vermeeren A, Jongen S, Vinckenbosch F, Ramaekers JG. Influence of Long-Term Benzodiazepine use on Neurocognitive Skills Related to Driving Performance in Patient Populations: A Review. *Pharmacopsychiatry.* 2017;50(5):189-196.
- (231) Bevan JC, Veall GR, Macnab AJ, Ries CR, Marsland C. Midazolam premedication delays recovery after propofol without modifying involuntary movements. *Anesth Analg.* 1997;85(1):50-54.
- (232) Maeda S, Tomoyasu Y, Higuchi H, Mori T, Egusa M, Miyawaki T. Midazolam is associated with delay in recovery and agitation after ambulatory general anesthesia for dental treatment

in patients with disabilities: a retrospective cohort study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(6):1315-1320.

(233) Oxorn DC, Ferris LE, Harrington E, Orser BA. The effects of midazolam on propofol-induced anesthesia: propofol dose requirements, mood profiles, and perioperative dreams. *Anesth Analg.* 1997;85(3):553-559.

(234) Richardson MG, Wu CL, Hussain A. Midazolam premedication increases sedation but does not prolong discharge times after brief outpatient general anesthesia for laparoscopic tubal sterilization. *Anesth Analg.* 1997;85(2):301-305.

(235) Kim MH, Kim MS, Lee JH, Seo JH, Lee JR. Can quality of recovery be enhanced by premedication with midazolam?: A prospective, randomized, double-blind study in females undergoing breast surgery. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(7):e6107.

(236) Misal US, Joshi SA, Shaikh MM. Delayed recovery from anesthesia: A postgraduate educational review. *Anesth Essays Res.* 2016;10(2):164-172.

(237) Short TG, Chui PT. Propofol and midazolam act synergistically in combination. *Br J Anaesth.* 1991;67(5):539-545.

(238) Wilder-Smith OH, Ravussin PA, Decosterd LA, Despland PA, Bissonnette B. Midazolam premedication reduces propofol dose requirements for multiple anesthetic endpoints. *Can J Anaesth.* 2001;48(5):439-445.

(239) Lichtenbelt BJ, Olofsen E, Dahan A, van Kleef JW, Struys MM, Vuyk J. Propofol reduces the distribution and clearance of midazolam. *Anesth Analg.* 2010;110(6):1597-1606.

(240) Roewer N, Thiel H. Accesos vasculares. *Anestesia: texto y atlas.* Cuarta ed. España: Editorial Médica Panamericana; 2011. p. 144-146.

(241) Jalota L, Kalira V, George E, Shi YY, Hornuss C, Radke O, et al. Prevention of pain on injection of propofol: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:d1110.

(242) Khan FA, Ullah H. Pharmacological agents for preventing morbidity associated with the haemodynamic response to tracheal intubation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(7):CD004087.

(243) Euasobhon P, Dej-Arkom S, Siriussawakul A, Muangman S, Sriraj W, Pattanittum P, et al. Lidocaine for reducing propofol-induced pain on induction of anaesthesia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD007874.

(244) Hashemian AM, Zamani Moghadam Doloo H, Saadatfar M, Moallem R, Moradifar M, Faramarzi R, et al. Effects of intravenous administration of fentanyl and lidocaine on hemodynamic responses following endotracheal intubation. *Am J Emerg Med.* 2018;36(2):197-201.

(245) Bucher J, Koyfman A. Intubation of the Neurologically Injured Patient. *J Emerg Med.* 2015;49(6):920-927.

- (246) Sepulveda Voullieme PO. Qué aprendimos de los modelos de propofol. In: Muñoz Cuevas JH, editor. *Farmacología aplicada en anestesiología. Escenarios clínicos*. Primera ed. México: Alfil; 2013. p. 41.
- (247) Gepts E. Pharmacokinetic concepts for TCI anaesthesia. *Anaesthesia*. 1998;53 Suppl 1:4-12.
- (248) Koh GH, Jung KT, So KY, Seo JS, Kim SH. Effect of different doses of intravenous oxycodone and fentanyl on intubation-related hemodynamic responses: A prospective double-blind randomized controlled trial (CONSORT). *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(18):e15509.
- (249) Leslie K, Clavisi O, Hargrove J. Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):CD006059.
- (250) Leslie K, Clavisi O, Hargrove J. WITHDRAWN: Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7:CD006059.
- (251) Subramani Y, Riad W, Chung F, Wong J. Optimal propofol induction dose in morbidly obese patients: A randomized controlled trial comparing the bispectral index and lean body weight scalar. *Can J Anaesth*. 2017;64(5):471-479.
- (252) Langeron O, Amour J, Vivien B, Aubrun F. Clinical review: management of difficult airways. *Crit Care*. 2006;10(6):243.
- (253) Cross ME, Plunket E. Physical principles: laminar flow. *Physics, pharmacology and physiology for anaesthetist*. Primera ed. UK: Cambridge University Press; 2008. p. 26.
- (254) Willingham MD, Karren E, Shanks AM, O'Connor MF, Jacobsohn E, Kheterpal S, et al. Concurrence of Intraoperative Hypotension, Low Minimum Alveolar Concentration, and Low Bispectral Index Is Associated with Postoperative Death. *Anesthesiology*. 2015;123(4):775-785.
- (255) Kertai MD, White WD, Gan TJ. Cumulative duration of "triple low" state of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia is not associated with increased mortality. *Anesthesiology*. 2014;121(1):18-28.

# **LISTADO DE FIGURAS Y TABLAS**



## 9. LISTADO DE FIGURAS Y TABLAS

### 9.1. Listado de figuras

Figura 1. Modelo tricompartimental.....	7
Figura 2. Procedimiento según el grupo de estudio. ....	57
Figura 3. Diagrama de flujo de pacientes estudiados .....	63
Figura 4. Tensión arterial sistólica basal en pacientes con o sin hipertensión arterial (HTA).....	66
Figura 5. Tensión arterial sistólica y media basales en pacientes con o sin tratamiento antihipertensivo. ....	67
Figura 6. Frecuencia cardíaca basal en pacientes con o sin tratamiento betabloqueante o bloqueante cálcico. ....	68
Figura 7. Frecuencia cardíaca pre y postintubación en pacientes con o sin tratamiento betabloqueante o bloqueante cálcico.. ....	68
Figura 8. Variación de las cifras medias de frecuencia cardíaca (FC) en los tres momentos de estudio.....	69
Figura 9. Porcentaje de reducción de la frecuencia cardíaca (FC) entre la pre y postintubación para los diferentes grupos de estudio. ....	69
Figura 10. Variaciones de las cifras de tensión arterial sistólica (TAS) basal en los tres momentos de estudio.....	70
Figura 11. Variaciones de las cifras de tensión arterial diastólica (TAD) basal en los tres momentos de estudio .....	71
Figura 12. Variaciones de las cifras de tensión arterial media (TAM) basal en los tres momentos de estudio.....	71
Figura 13. Necesidad de dosis extra de propofol por grupo de estudio .....	77
Figura 14. Necesidad de dosis extra de propofol en pacientes con o sin premedicación. ....	77
Figura 15. Necesidad de dosis extra de propofol según riesgo anestésico.....	78
Figura 16. Edad de los pacientes en función de la necesidad de drogas vasoactivas.....	78



Figura 17. Necesidad de drogas vasoactivas (DVA) en pacientes en tratamiento con betabloqueantes o bloqueantes cálcicos.....	79
Figura 18. Necesidad de drogas vasoactivas (DVA) en pacientes en tratamiento concomitante antihipertensivo y betabloqueante o bloqueante cálcico. ....	79
Figura 19. Necesidad de drogas vasoactivas (DVA) según las dosis de propofol.....	80
Figura 20. Tiempo (seg) que tarda el índice biespectra (BIS) en baja de 60 en pacientes con premedicación.....	81
Figura 21. Tiempo (seg) que tarda el índice biespectral (BIS) en bajar de 60 en los distintos grupos.....	82
Figura 22. Porcentaje de reducción de la tensión arterial sistólica en pacientes mayores de 55 años. ....	86
Figura 23. Porcentaje de reducción de la tensión arterial media en pacientes mayores de 55 años. ....	86
Figura 24. Porcentaje de reducción de la tensión arterial diastólica en pacientes mayores de 55 años. ....	87

## 9.2. Listado de tablas

Tabla 1. Grupos de estudio. ....	54
Tabla 2. Análisis de homogeneidad de los grupos de estudio (n: 186).....	64
Tabla 3. Medidas de tendencia central y dispersión para las tensiones arteriales (mmHg) basales en los distintos grupos. ....	65
Tabla 4. Medidas de tendencia central y dispersión para las tensiones arteriales (mmHg) pre y postintubación en los distintos grupos. ....	65
Tabla 5. Medidas de tendencia central y dispersión para frecuencia cardíaca (lpm) en los distintos grupos.....	67
Tabla 6. Porcentaje de reducción de la tensión arterial. Comparación entre pacientes de riesgo anestésico bajo (I y II) y alto (III y IV).....	72
Tabla 7. Porcentaje de reducción de la tensión arterial. Comparación entre pacientes hipertensos y no hipertensos.....	73
Tabla 8. Porcentaje de reducción de la tensión arterial. Comparación entre pacientes en tratamiento antihipertensivo.....	74
Tabla 9. Porcentaje de reducción de la tensión arterial. Comparación entre pacientes en tratamiento con fármacos controladores de la frecuencia cardíaca. ....	74
Tabla 10. Porcentaje de reducción de las tensiones arteriales para los diferentes grupos entre la pre y postintubación ( $\bar{x} \pm DS$ ).....	76
Tabla 11. Tiempo hasta la profundidad anestésica óptima en los distintos grupos ( $\bar{x} \pm DS$ ).....	81
Tabla 12. Variaciones de la tensión arterial sistólica (TAS), media (TAM) y diastólica (TAD) en los tres momentos estudiados ( $\bar{x} \pm DS$ ) en pacientes menores de 55 años.....	84
Tabla 13. Variaciones de la tensión arterial sistólica (TAS), media (TAM) y diastólica (TAD) en los tres momentos estudiados ( $\bar{x} \pm DS$ ) en pacientes mayores de 55 años. ....	85



# **ANEXOS**



## 10. ANEXOS

### Anexo 1: Dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica

#### **Dictamen del Comité de Ética de la investigación con medicamentos del Hospital Central de la Defensa**

D<sup>a</sup> Amelia García Luque como secretaria del CEIm del Hospital Central de la Defensa

#### **CERTIFICA**

Que este Comité ha evaluado con fecha 26/10/17 (acta 09/17) la propuesta para que se realice el estudio clínico:

**Código:** 46/17

**Título:** Valoración de la reducción de la dosis de propofol en relación al tiempo desde la administración de fentanilo durante la inducción anestésica

**Investigador principal:** D<sup>a</sup>. Paula Agostina Vullo

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

-La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables, y en particular la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las Directrices sobre estudios post autorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

-La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio.

-La justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.

-La capacidad del investigador y sus colaboradores, así como la idoneidad de las instalaciones y medios disponibles.

- El procedimiento para obtener el consentimiento informado y el modo de reclutamiento previstos

-Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.

-Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del CEIm del Hospital Central de la Defensa

**EMITE un INFORME FAVORABLE** para la realización del estudio por la investigadora del Centro:

<b>Centro</b>	<b>Investigador Principal</b>
Hospital Central de la Defensa	D <sup>a</sup> . Paula Agostina Vullo

**Y HACE CONSTAR QUE:**

1. El CEIm del Hospital Central de la Defensa cumple con los requisitos legales vigentes (RD 1090/2015 y Ley 14/2007)
2. El CEIm del Hospital Central de la Defensa tanto es su composición como en sus PNTs cumple las Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95)
3. La Composición actual del CEIm del Hospital Central de la Defensa es:

D. Miguel Puerro Vicente. Médico. Farmacólogo Clínico. Hospital Central de la Defensa (HCD). (Presidente)

D. Miguel Angel Santos-Ruiz Díaz. Farmacéutico. Centro Universitario de la Defensa (Vicepresidente)

D<sup>a</sup> Amelia García Luque. Médico Farmacólogo Clínico. HCD. Comisión de Investigación. (Secretaria técnica)

D. Manuel Domínguez Salgado. Médico Neurología. HCD.

D<sup>a</sup> Maria del Carmen Sarabia Clemente. DUE. HCD. Experta en Bioética.

D. Ignacio García González. Licenciado en Derecho.

D. Ana Margarita Montoro de Francisco. Médico. Alergología. HCD

D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Flor Esteban López. Voluntariado social. Ajeno a profesiones sanitarias.

D. Antonio Joaquín Piñeyroa Sierra. Médico preventivista. Instituto de Medicina Preventiva.

D<sup>a</sup> Gloria Gema Cáceres Bermejo. Médico preventivista. Instituto de Medicina Preventiva

D<sup>a</sup>. Mayte Llorente Ballesteros. Farmacéutico. Instituto de Toxicología de la Defensa

D. Alfonso Valencia Moya. Médico. Neurocirugía. HCD.

D<sup>a</sup>. Pilar Prats Oliván. Farmacéutico. Farmacia Hospitalaria. HCD.

D<sup>a</sup>. Esther Valdés Cruz. Médico. Atención Primaria.

D<sup>a</sup>. Raquel Nieva Herrero. DUE. HCD.

Lo que firmo en Madrid a 31 de octubre de 2017



Fdo.:

## Anexo 2: Consentimiento informado del paciente

### INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estimado paciente:

El presente documento tiene como fin informarle sobre la posibilidad de que Ud. participe de forma totalmente voluntaria en un proyecto de investigación que queremos llevar a cabo. Para que pueda decidir si desea participar le exponemos a continuación los diversos aspectos del proyecto.

Es un estudio de investigación sobre el tiempo y las dosis administradas para la inducción anestésica, el tiempo en que se alcanza la profundidad anestésica óptima y los cambios hemodinámicos que esto genera, el cual es completamente ajeno a cualquier aspecto relacionado con la patología por la que está siendo intervenido. Por este motivo queda clara la **COMPLETA VOLUNTARIEDAD** de participar en el mismo, cuyo título es “Valoración de la reducción de la dosis de propofol en relación al tiempo desde la administración de fentanilo durante la inducción anestésica” y que se pasa a explicar a continuación.

El objetivo de este estudio es valorar si es posible reducir la dosis de propofol necesaria para la inducción anestésica cuando se prolonga el tiempo desde la administración de fentanilo.

Para el procedimiento que van a realizarle es necesaria la administración de una anestesia general, como ya ha sido informado por el Servicio de Anestesiología y Reanimación. Para ello se requiere monitorizar de manera **NO INVASIVA** su frecuencia cardíaca y su tensión arterial, entre otros parámetros, para valorar su estado hemodinámico mientras Ud. se duerme.

El estudio consiste en registrar sus datos (edad, sexo, peso, medicación antihipertensiva -en caso de que Ud. tomara alguna-, clasificación de riesgo anestésico según la Sociedad Americana de Anestesia, frecuencia cardíaca, tensión arterial y valor de Índice Biespectral) antes de dormirlo. Este último es un monitor que mide su actividad cerebral mediante un sensor que se pega en la frente para determinar el grado de profundidad anestésica.

Según la práctica habitual, se consigue un acceso venoso y se le administrarán los fármacos anestésicos con un intervalo cronometrado y a dosis clínicas, registrándose su frecuencia cardíaca, su tensión arterial y el tiempo que tarda en alcanzar la profundidad anestésica óptima.

La participación en este estudio es **ABSOLUTAMENTE VOLUNTARIA** y puede Ud. decidir retirar el permiso de usar sus datos en cualquier momento.

#### Beneficios y Riesgos

No obtendrá Ud. ningún beneficio personal por ceder sus datos en este estudio, pero el conocimiento obtenido de esta investigación puede servir para mejorar la atención de futuros pacientes.

Debido a que los fármacos que se le proporcionarán son los que se administran habitualmente, no se alterará ninguna condición que pueda ocasionarle daño, dolor o sufrimiento ni se verá comprometido su nivel de sedación. Los riesgos de la anestesia general que ya le han explicado previamente en la consulta de Anestesiología y Reanimación no se ven alterados por este registro de datos.

La negativa a participar no afecta el cuidado ni la relación con sus médicos.

Página 1/2



### Confidencialidad

La información registrada en este estudio será protegida para mantener la confidencialidad de acuerdo a la ley vigente, sin que se facilite ningún dato que le identifique o pueda llegar a identificarle, no será publicada en la prensa científica sin su autorización, y sólo será utilizada con fines de investigación.

Según la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (15/1999 de 13 de diciembre), todo el personal relacionado con el estudio está obligado a proteger la confidencialidad de los datos de los participantes; y en cualquier momento puede Ud. ejercitar sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, enviando una solicitud por escrito acompañada de una fotocopia de documento oficial de identidad al Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla", Glorieta del Ejército s/n, 28047, Madrid (Madrid).

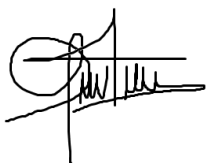
El médico anestesista Dra. Paula Agostina Vullo se encuentra a su disposición para contestar cualquier duda que tenga, siendo su teléfono 681054151.

En consecuencia,

Yo, D./Dña. ...., de .... años de edad y con DNI nº ..... manifiesto que he leído la información anteriormente descrita. La Dra. Vullo me ha informado claramente las implicaciones que supone mi participación en este estudio.

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta sobre mis cuidados médicos.

Madrid, a ..... de ..... de 20.....



Fdo. Médico

Fdo. Paciente

Fdo. Tutor legal

Página 2/2

Anexo 3: Hoja de recogida de datos

<b>HOJA DE RECOGIDA DE DATOS</b>										
										<b>Nº de Paciente:</b>
										<b>Grupo:</b>
<b>Sexo:</b>		<b>Femenino</b>				<b>Masculino</b>				
<b>Edad:</b>										
<b>Peso:</b>										
<b>HTA:</b>		<b>Si</b>				<b>No</b>				
<b>Antihipertensivos:</b>						<b>IECA:</b>				
						<b>B-Bloq:</b>				
<b>Opioides:</b>										
<b>Premedicación:</b>										
BASAL				1				2		
TAS	TAD	FC	BIS	TAS	TAD	FC	t´ a BIS 60	TAS	TAD	FC
<b>Dosis extra:</b>		<b>Si</b>				<b>No</b>				

#### Anexo 4: Comparación de los porcentajes de reducción de la tensión arterial con las características demográficas de los pacientes

*Significancia estadística del porcentaje de reducción de tensión arterial según las características demográficas de los pacientes.*

	Porcentaje de reducción TAS			Porcentaje de reducción TAM			Porcentaje de reducción TAD		
	b-1	b-2	1-2	b-1	b-2	1-2	b-1	b-2	1-2
<b>Sexo</b>	0,418	0,184	0,773	0,286	0,174	0,824	0,292	0,207	0,824
<b>ASA</b>	0,011*	<0,001*	0,055	0,116	<0,001*	0,008*	0,743	0,004*	0,003*
<b>Emergencia</b>	0,179	0,995	0,255	0,102	0,792	0,345	0,111	0,545	0,345
<b>HTA</b>	0,001*	<0,001*	0,097	0,013*	0,001*	0,081	0,173	0,01*	0,052
<b>AntiHTA</b>	0,046*	0,008*	0,288	0,115	0,016*	0,195	0,442	0,064	0,16
<b>BBloq/ BloqCa</b>	0,004*	0,002*	0,373	0,034*	0,023*	0,303	0,386	0,281	0,325
<b>Premedicación</b>	0,548	0,274	0,324	0,475	0,447	0,449	0,408	0,274	0,303

TAS: tensión arterial sistólica. TAM: tensión arterial media. TAD: tensión arterial diastólica. b-1: basal a preintubación. b-2: basal a postintubación. 1-2: preintubación a postintubación. ASA: riesgo anestésico según la American Society of Anesthesiology. HTA: paciente hipertenso. AntiHTA: tratamiento antihipertensivo. BBloq/BloqCa: tratamiento betabloqueante o bloqueante de los canales del calcio. \*:  $p < 0,05$

**Anexo 5: Comparación de los porcentajes de reducción de la tensión arterial respecto de los tiempos entre la administración de fentanilo y propofol**

*Medidas centrales y de dispersión para reducción de tensión arterial (mmHg) respecto de los tiempos de administración del propofol (1 y 2 minutos)*

		tiempo a la dosis de propofol ( $\bar{X} \pm DS$ )		p
		1 minuto	2 minutos	
<b>Porcentaje de reducción TAS</b>	b-1	19±12	22±14	0,16
	b-2	12±18	9±19	0,229
	1-2	-9±18	-18±25	0,005*
<b>Porcentaje de reducción TAM</b>	b-1	19±12	21±12	0,543
	b-2	9±18	4±19	0,077
	1-2	-13±19	-23±26	0,001*
<b>Porcentaje de reducción TAD</b>	b-1	19±14	20±13	0,637
	b-2	6±21	-1±23	0,053
	1-2	-17±23	-28±27	0,001*

*TAS: tensión arterial sistólica. TAM: tensión arterial media. TAD: tensión arterial diastólica. b-1: basal a preintubación.*

*b-2: basal a postintubación. 1-2: preintubación a postintubación. p: significancia estadística. \*:  $p < 0,05$ .*